UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1947 N° 56

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA BIOLOGIE DES VOIES GÉNITALES DE LA FEMME

DES TECHNIQUES DE MESURE DU pH ET DU rH

DU PROBLÈME DE LA FÉCONDATION

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en juillet 1947

PAR

JEAN FAILLIÈRES

Membres du Jury — MM. DUCUING, *Président.* — BUGNARD, BAISSET, *Assesseurs.* — GUILHEM, MARQUÈS, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE RÉGIONALE
59, RUE BAYARD, 59

1947

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA BIOLOGIE DES VOIES GÉNITALES DE LA FEMME

DES TECHNIQUES DE MESURE DU pH ET DU rH

DU PROBLÈME DE LA FÉCONDATION

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1947 N° 56

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA BIOLOGIE DES VOIES GÉNITALES DE LA FEMME

DES TECHNIQUES DE MESURE DU pH ET DU rH

DU PROBLÈME DE LA FÉCONDATION

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en juillet 1947

PAR

JEAN FAILLIÈRES

Membres du Jury — MM. DUCUING, *Président*. BUGNARD, BAISSET, GUILHEM (*Assesseurs*). MARQUÈS, *Suppléant*.

TOULOUSE
IMPRIMERIE RÉGIONALE
59, RUE BAYARD, 59

1947

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
Doyen	CALVET.
Assesseur	LEFEBVRE.
Doyens honoraires	BARDIER.
	GORSE.
Professeurs honoraires	ESCAT.
	RISPAL.
	MOOG.
	MERIEL (E.).
	CAUBET.
	RIBAUT.
	MAURIN.
	ARGAUD.
	DALOUS.
	LAFFORGUE.
	SERR.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique de Neurologie et Psychiatrie	RISER.	Pharmacie	CAUJOLLE.
Clinique médicale	TAPIE.	Pathologie interne	MOREL.
	ROQUES.	Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique obstétricale	GARIPUY.	Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie	BOULARAN.
Physiologie	SOULA.	Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (Pierre).
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING.	Matière médicale	VINCENT.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.	Hydrologie thérapeutique et Climatogie	MERIEL (P.).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.	Anatomie pathologique	FABRE (Jacques)
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.	Clinique O. R. L. et Chirurgie maxillo-faciale	CALVET.
Pathologie générale et Médecine expérimentale	SENDRAIL.	Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE.	Chimie biologique	MONNIER (Pierre
Anatomie	VALLOIS.	Médecine légale et Déontologie	PLANQUES.
	CLERMONT.	Histologie et Embryologie	BROUSSY.
Histoire naturelle	DELAS.		
Clinique médicale infantile Puériculture	SOREL (R.).		

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	M. BAISSET.	Obstétrique	M. GUILHEM.
Anatomie	M. COULOUMA.		

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie	LAZORTHES.	Ophtalmologie	DEODATI.
Histologie	BIMES (ch. f.)	Physique médicale	MARQUES.
Médecine	GADRAT.	Chimie médicale	VALDIGUIE.
	DARNAUD.	Pharmacie	COUTURIER.
	GERAUD.	Chimie générale pharmaceutique	BLANC.
	DARDENNE.	Histoire naturelle : pharmaceutique :	Mme DULUCQ-MATH
	LAPORTE (J.).		
Chirurgie	VIRENQUE.		
	GRIMOUD.		
	RIEUNAU.		
	DIEULAFE.		
	DAMBRIN (P.).		

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.		Mme
Cours d'obstétrique aux élèves Sages-Femmes	GARIPUY.	Botanique et Cryptogamie	DULUCQ-MATH
Cours d'Anat. Physiol. et pathol. aux élèves S. Fem.	GUILHEM.		MM.
Chimie pathologie :	VALDIGUIE.	Chimie analytique	BLANC. :
Chimie biologique	VALDIGUIE.	Hydrologie et Géologie	ASTRE.
Chimie minérale	BLANC.	Médecine sociale et du travail	BOUNHOURE
Stomatologie :	CADENAT. :	Anatomie médico-chirurgicale :	THOMAS.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.	Pharmacodynamie	BOUNHOURE. :
Dermatologie et Syphiligraphie	BAZEX.	Bactériologie et Hygiène	LAPORTE..
Législation pharmaceutique.	BOUISSET.	Urologie :	LHEZ. .
Microbiologie	BOUISSET.	Ophtalmologie	DEODATI.
Clinique de la tuberculose	MOREL.	Neuro-chirurgie	LAZORTHES .
	DAMBRIN (P.).	Oto-Rh. Limp.	CLAUX.
Parasitologie	LASSERRE.		

Secrétaire de la Faculté ..... M. DUCROS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Je dédie ce travail
à mon ami Pierre LOUBRADOU

« *Farouchement matérialiste, logicien implacable, il m'exposait pendant des heures ses vues et ses projets. Il démontait Leibnitz comme un horloger une montre, critiquait Kant avec des arguments massifs quoique subtils, et démolissait péremptoirement Bergson en quatre heures d'une dialectique serrée. Mais il reconstruisait ensuite. Il avait retrouvé la vraie morale de Descartes...* »

(La colline sans oiseaux,
14 mois à Buchenwald,
p. 61, de Jean Puissant.)

(Arrêté par la Gestapo en octobre 1943, disparu à Ellrich en mars 1945.)

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

à qui je dois tout.

Faible témoignage d'amour filial et de reconnaissance.

Leur vie de travail et de sacrifices sera pour moi le plus bel exemple.

A Monsieur le docteur ROUANET

CHIRURGIEN A MOISSAC

mon premier maître.

Il m'a toujours dispensé largement aide, conseils et encouragements.

Je lui exprime ici ma respectueuse gratitude.

AUX MIENS ET A MES AMIS

A Monsieur le professeur J. DUCUING

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE ET DU CANCER
DIRECTEUR DU CENTRE RÉGIONAL ANTICANCÉREUX

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Toute notre reconnaissance.

A Monsieur le professeur BUGNARD

PROFESSEUR DE PHYSIQUE BIOLOGIQUE ET MÉDICALE
DIRECTEUR DE L'INSTITUT NATIONAL D'HYGIÈNE

pour la bienveillance qu'il n'a cessé de nous manifester.

Témoignage de notre profonde gratitude.

A Monsieur le professeur BAISSET

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE

qui a bien voulu faciliter notre travail.

Nos sincères remerciements.

A Monsieur le professeur P. GUILHEM

PROFESSEUR D'OBSTÉTRIQUE

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse, nous a guidé dans notre travail.

Toute notre reconnaissance et nos sincères remerciements.

A Monsieur le docteur P. MARQUÈS

PROFESSEUR AGRÉGÉ DE PHYSIQUE MÉDICALE
MÉDECIN ÉLECTRO-RADIOLOGISTE EN CHEF DES HOPITAUX
SOUS-DIRECTEUR DU CENTRE RÉGIONAL ANTICANCÉREUX

En reconnaissance de l'intérêt toujours si bienveillant qu'il n'a cessé de nous témoigner, nous lui exprimons notre vive gratitude.

PRÉFACE

Il est agréable, en arrivant au terme de nos études médicales, de jeter un regard en arrière et, en revivant les différentes étapes de notre vie estudiantine, de saluer et de remercier ceux qui nous ont particulièrement aidé ou soutenu par leur estime et leur sympathie.

En 1941, après une interruption d'une année et demie, nous reprenions le cours de nos études, mais une blessure sérieuse reçue en 1940 nous avait privé d'une part importante de nos moyens, et le démarrage difficile nous avait même paru à un moment comme impossible ; aussi, nous voulons remercier deux de nos camarades de travail qui avaient été nos compagnons depuis 1938 et qui ne craignirent pas de sacrifier leur temps pour nous faire travailler, étudier, revoir, reprendre encore notre préparation aux examens, qu'une perte importante de la mémoire nous rendait très aride. Ils nous ont aidé, fortifié, ils ont eu confiance en nous et dans notre guérison : Charles Montaud et Roger Raimond, vous savez toute notre amitié et notre vive gratitude.

Nous remercions les docteurs Dardennes et Garric, médecins ; les docteurs Lhez et Enjalbert, chirurgiens, avec qui nous avons travaillé et qui nous ont dispensé leurs conseils et ont contribué à notre formation.

Pendant nos stages, tant à Sainte-Marthe qu'en chirurgie infantile, M. le professeur Boularan et M. le professeur agrégé Virenque nous ont toujours aidé de leurs conseils et, en plusieurs circonstances, nous ont manifesté leur estime. Ils nous ont permis d'acquérir une formation chirurgicale qui nous était très chère et qui nous sera toujours très utile. Qu'ils trouvent ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Nous remercions M. le professeur Clermont qui, pendant deux années, nous a chargé des fonctions de moniteur d'anatomie. Nous gardons un bon souvenir des heures de travail passées à l'amphithéâtre, sous la direction de M. le professeur

Thomas, qui nous a toujours dispensé sans réserve son enseignement ; nous lui en sommes très reconnaissant. En compagnie d'une équipe de bons camarades, et, notamment, du prosecteur Roger Escat, à qui nous exprimons notre sympathie, nous avons pu accomplir un stage des plus profitables.

Attiré vers l'obstétrique et la gynécologie, nous désirions réaliser une formation aussi complète que possible.

Le docteur E. Estienny, chirurgien accoucheur en chef de la Maternité, nous a ouvert très largement son service dès avril 1942, et comme chargé des fonctions d'externe pendant très longtemps, parfois même chargé des fonctions d'interne en 1944, nous avons été son collaborateur direct. Nous le remercions bien vivement de la confiance qu'il nous a toujours manifestée pendant ces cinq années où il n'a cessé de nous aider, de nous conseiller, nous permettant une formation de spécialiste inespérée et si difficile à acquérir quand on n'a pas le privilège d'appartenir au corps de l'Internat des hôpitaux.

Dès la fin de 1943, M. le professeur P. Guilhem, à qui nous demandions conseil, nous proposait de faire des recherches sur la biologie du vagin. Les conditions de travail, à cette époque, étaient particulièrement difficiles, tant au point de vue bibliographique qu'expérimental.

Grâce à M. le docteur Laurentier, médecin vénérologiste des Hôpitaux, nous pouvions disposer du laboratoire de Sainte-Madeleine, et nous trouvions toujours auprès de lui conseils et directives. Notre formation en gynécologie et vénérologie doit beaucoup à ses exposés si précis et si clairs sur tous les cas — et ils furent particulièrement nombreux à cette époque — qui se sont présentés dans son service. Nous lui exprimons ici notre profonde gratitude.

Nous avions pu mener à bien des recherches sur la microbiologie du vagin. Nos recherches sur le pH ont pu se poursuivre utilement, grâce à M. le professeur Bugnard et à M. le professeur Baisset, aidé par M. Auvergnat, chargé de cours à la Faculté. Dans le laboratoire de physiologie, nous avons toujours trouvé un excellent accueil ; nous avons pu disposer d'un matériel expérimental indispensable et rare.

Grâce à M. le professeur Bugnard, nous avons pu prendre contact avec M. le professeur Vellinger, dont les travaux sur l'électrode d'antimoine sont bien connus ; ce maître a mis à notre disposition deux de ses électrodes personnelles et une certaine quantité d'antimoine, ce qui nous a permis de poursuivre nos recherches et d'aboutir aux résultats que nous exposons dans notre travail. Nous l'en remercions bien vivement.

Le professeur Berthelon, de l'Ecole vétérinaire, et deux de ses assistants : M. Tournut, chef de travaux pratiques, et M. Juteau, étudiaient depuis quelque temps déjà la question du pH en biologie génitale chez les animaux. D'ailleurs, en 1945, M. Juteau publiait une thèse sur ce sujet.

Depuis 1944, nous avons toujours trouvé auprès du professeur et de ses élèves le même accueil si sympathique ; nous avons pu multiplier les discussions de biologie comparée, toujours pleine d'intérêt. Nous avons pu bénéficier de leur documentation et de leur expérience.

Nous exprimons à M. le professeur Berthelon notre respectueuse reconnaissance ; à ses assistants, nous affirmons encore toute notre amitié, que notre collaboration pour des travaux à venir fortifiera encore.

Auprès du docteur Marquès, professeur agrégé, chargé de l'enseignement de la physique médicale, nous avons pu, depuis trois ans, bénéficier de son enseignement théorique et clinique ; il nous a honoré de sa confiance en nous chargeant, dans le service d'électroradiologie, de l'assister pour la physiothérapie gynécologique. Il nous a toujours prodigué les conseils et les encouragements ; qu'il trouve ici l'expression de notre plus vive reconnaissance.

Je remercie aussi tous les maîtres de la Faculté et des Hôpitaux qui ont contribué à ma formation médicale.

Que tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à l'élaboration de ce travail trouvent ici l'expression de ma reconnaissance.

INTRODUCTION

La question de la stérilité est à l'ordre du jour, tant au point de vue social qu'au point de vue gynécologique. Elle pose le problème physiologique de la fécondation, problème qui, à l'heure actuelle, est loin d'être résolu, malgré les nombreux travaux qu'il a suscités.

En effet, son étude a été abordée sous des angles multiples : hormonal, histologique, cyto-bactériologique, physico-chimique et les résultats sont loin d'être définitifs.

On a pu, dans une large mesure, situer la source des hormones, préciser leur formule, réaliser la synthèse de quelques-unes ; on a trouvé également des formes d'élimination, ce qui a permis, après les dosages par des méthodes biologiques, de faire dans certains cas un dosage par des méthodes physico-chimiques, présentant d'incontestables avantages.

On a pu étudier l'horaire de leur présence dans les humeurs tant au point de vue qualitatif que quantitatif, ceci schématisé par des courbes, dont le tracé diffère parfois, suivant les auteurs, dans le détail.

Mais disons qu'il s'agit, là encore, de méthodes d'application quelque peu difficile et n'ayant pas encore bien franchi les limites des laboratoires de recherche.

Les études histologiques — qui peuvent utiliser des documents déjà assez anciens — ont précisé nos connaissances dans leur domaine.

Portant sur les différentes couches tissulaires, aux divers étages du tractus génital de la femme, elles nous rendent compte du développement des divers éléments (épithélium, glandes, chorions, vaisseaux, etc.) et de leur activité (régénération, prolifération, activité sécrétoire, etc.).

Mais, si nos acquisitions sont importantes, il s'en faut de beaucoup que l'examen histologique nous renseigne exactement et complètement sur la physiologie des voies génitales de la femme. Il nous fournit des données importantes, mais encore

imparfaites et insuffisantes. Car, si l'on peut concevoir l'existence de tests histologiques comme permettant sur l'examen d'une coupe histologique de muqueuse utérine par exemple, d'en déduire le moment du cycle où l'on se trouve, — ceci grâce à la réceptivité des tissus à des incitations hormonales, — il se trouve de nombreux cas où des troubles de la réceptivité ne nous permettent pas de tirer de conclusions précises ou même exactes.

Nous avons cherché à comprendre le mécanisme de la réceptivité en avançant l'existence des « plaques sensitivo-génitales ».

Les recherches ont porté également sur l'étude ses sécrétions des voies génitales. La formule cyto-bactériologique en particulier a fait l'objet de nombreux travaux. La composition chimique en a été étudiée d'une façon sommaire et les caractéristiques physiques, dont l'intérêt est apparu depuis fort longtemps, continuent à susciter de nombreuses publications.

On cherche surtout à traduire leur rôle dans la migration des spermatozoïdes.

Mais cette étude est limitée aux sécrétions vaginales et cervicales, que les techniques utilisées jusqu'à ce jour permettent seulement d'interroger et les résultats publiés sont loin d'apporter des précisions définitives.

Or, les spermatozoïdes ont encore à parcourir la cavité utérine et les trompes. Mais l'étude des sécrétions contenues dans ces cavités n'ont pas été très fortement poussées.

Nous avons donc mis au point une méthode permettant d'augmenter le champ d'investigation et pour cela plusieurs conditions sont à réaliser : il faut une technique commode et facilement acceptée par les sujets à examiner, l'exploration de la cavité utérine requiert une aseptie parfaite, les conditions physiologiques ne doivent pas être pertubées ; les phénomènes physiques à étudier demandent une grande précision.

Nous essayons d'y parvenir par notre technique.

Nos recherches actuelles ne nous permettent pas d'apporter des conclusions exprimées par des chiffres. Cependant nous avons pu éclairer un certain nombre de faits.

L'étude des sécrétions au moment de la période de fécondabilité nous permet de proposer aux chercheurs de considérer la glaire translucide comme étant pour une grande part d'origine utérine, et, de ce fait, nous pouvons utiliser un certain nombre des résultats déjà publiés sur la sécrétion cervicale pour la connaissance des sécrétions utérines et même salpingiennes.

Nous pouvons ainsi mieux suivre la progression des spermatozoïdes et approcher le problème de la fécondation proprement dite sur laquelle nous exposerons quelques idées personnelles.

Pour la présentation de ce travail nous suivrons le plan suivant :

Dans une première partie, un rapport sur les idées généralement admises et les principaux travaux publiés à ce jour (à notre connaissance) sur les différents segments du tractus génital de la femme : vagin, col utérin, utérus, trompe, considérés aux différents points de vue de l'histologie et des sécrétions.

Dans une deuxième partie, nous exposerons des notions élémentaires sur les phénomènes de chimie physique en biologie : sur le *p*H, sur le *r*H.

Les techniques utilisées jusqu'à ce jour en gynécologie pour mesurer le *p*H.

Notre méthode personnelle : 1° Colorimétrique ; 2° électrométrique (théorie, matériel, technique de mesure du *p*H et du *r*H).

Dans une troisième partie, nous présenterons une théorie personnelle sur le problème de la fécondation, après avoir rapporté les recherches et le résultat des travaux sur le rôle joué dans le problème de la stérilité par le mécanisme de la migration et la confrontation des spermatozoïdes et des sécrétions.

PREMIERE PARTIE

Etude des différents étages de l'appareil génital de la femme.

VAGIN :

I. Notions d'anatomie.

II. Histologie du vagin :

a) *Histologie normale.*
b) *Modifications histologiques au cours du cycle.*
c) *Cas particuliers.*

1. Chez la fillette nouveau-née.
2. Pendant la grossesse.

III. Cytologie des sécrétions vaginales :

a) *Variation de la cytologie au cours du cycle.*
b) *Cas particuliers.*

1. Chez la fillette nouveau-née.
2. Chez la fillette impubère.
3. Chez la fillette prépubère.
4. Chez la femme enceinte.

IV. La flore vaginale :

a) *Technique d'examen.*
b) *Classifications.*

1. La flore vaginale de la fillette nouveau-née.
2. La flore vaginale de la fillette impubère.
3. La flore vaginale de la fillette prépubère.
4. La flore vaginale pendant le cycle de la femme.
5. La flore vaginale des femmes hypo-ovariennes.
6. Essais de systématisation de ces variations.
7. Morphologie du bacille de Döderleïn.

V. Biochimie des sécrétions vaginales.

VI. L'acidité vaginale :

a) *Etude de ses variations physiologiques.*
b) *Cas particuliers :*

1. La fillette nouveau-née.
2. La fillette impubère.
3. La fillette prépubère.
4. Au cours du cycle chez la femme.
5. Chez les femmes hypo-ovariennes.
6. Chez les femmes hyper-ovariennes,
7. L'action des hormones sur le *p*H vaginal.

α) Sur la femme.
β) Sur l'animal.
γ) Conclusions du travail personnel de Chappaz.

COL UTERIN :

I. Notions d'anatomie.

Endocol.

II. Histologie :

a) *Histologie normale.*
b) *Modifications histologiques dans le cycle.*
c) *Cas particuliers :*

1. Chez la femme ménopausée.
2. Chez l'enfant.

III. Sécrétions cervicales :

a) *Description. Composition. Variations :*

1. Chez la femme adulte.
2. Chez la femme enceinte ou allaitant.
3. Chez la jeune fille.
4. Chez la femme ménopausée.
5. Variations cycliques de l'épithélium glandulaire de sa sécrétion.
6. Conclusions de Guillon.

b) *Microbiologie de la sécrétion cervicale.*
c) *Etude quantitative.*
d) *Composition chimique.*
e) *Etude physique :*

1. Indice réfractométrique du mucus.
2. Acidité du mucus endo-cervical.

CORPS UTERIN :

I. Rappel anatomique de la muqueuse utérine normale :

a) *Aspect macroscopique.*
b) *Aspect microscopique.*
1. La couche basale.
2. La couche fonctionnelle.

II. Modifications de la muqueuse au cours du cycle :

a) *Période de desquamation.*
b) *Période de cicatrisation ou de régénération.*
c) *Période de prolifération.*
d) *Période de sécrétion.*

III. Cas particuliers :

a) *Muqueuse hyperplasique.*
b) *Muqueuse atrophique.*
c) *Muqueuse irrégulière, complexe et décalée.*

IV. Les plaques hormono-sensitivo-génitales :

a) *Généralités.*
b) *Mécanisme de l'action des hormones.*
c) *Répartition des plaques.*
d) *Interprétation des troubles de la réceptivité.*
e) *La menstruation.*
f) *Quelles peuvent être les relations des plaques avec le pH et le rH du milieu génital interstitiel.*

TROMPES DE FALLOPE :

I. Epithélium de la muqueuse tubaire et ses modifications cycliques.

Différents étages de l'appareil génital de la femme.

Dans cette partie, nous allons rapporter quelques connaissances importantes sur le tractus génital de la femme.

Nous envisagerons pour les différents étages : vagin, col utérin, utérus, trompes de Fallope, une étude histologique de la muqueuse et de ses variations au cours du cycle ou en fonction du taux des hormones ; une étude des sécrétions de leurs origines et de leurs variations au point de vue cytologique, bactériologique, s'il y a lieu, et physico-chimique.

VAGIN [1]

Notions d'anatomie.

La muqueuse vaginale présente parfois, dans sa partie supérieure, un certain nombre de follicules clos. Mais elle est totalement *dépourvue de glandes* : par conséquent, le liquide qui s'écoule du vagin est le produit des sécrétions cervico-utérines de l'exsudation, et de la desquamation épithéliale de la muqueuse vaginale.

Dans certains cas, cependant, on a rencontré de véritables glandes aux deux extrémités de la muqueuse vaginale, en haut, sur la muqueuse du cul-de-sac, en bas, sur celle qui avoisine l'orifice vulvaire.

Ces formations glandulaires sont entièrement anormales. Elles doivent être considérées sur la muqueuse des culs-de-sac comme des glandes ératiques de la muqueuse du col utérin. De même, les glandes rétro-vulvaires ne sont vraisemblablement que de simples lobules de la glande de Bartholem, qui se sont isolés de cette dernière glande pour s'ouvrir par des canaux excréteurs distincts dans la partie inférieure du vagin.

(*Traité d'anatomie humaine ; Appareil uro-génital* : Testut.)

HISTOLOGIE DU VAGIN

Histologie normale

Nous considérerons, dans cette étude, le tiers supérieur du vagin. En effet, Davis et Pearl (1938), d'accord avec d'autres auteurs américains, pensent que les fragments de muqueuse ne doivent pas être prélevés plus haut; en effet, la partie supérieure du vagin n'aurait pas la même origine (mullerienne) que la partie inférieure (sinus uro-génital).

Nous donnons ici la description de Dierks, Smith, Brunner, résumée par Chappaz.

1. Nous rapporterons très largement ici le travail de G. Chappaz, *Hormones sexuelles et Biologie du vagin* (1946). Les conclusions de nos recherches personnelles sont superposables, mais beaucoup moins fournies. Notre intention est de rendre un hommage à cet auteur en déformant, le moins possible, le texte original.

La muqueuse est du type pavimenteux stratifié.

On peut distinguer trois zones épithéliales distinctes :

1° Une couche basale, reposant sur le chorion, formée de petits éléments polyédriques, surmontés par une couche plus ou moins épaisse de cellules claires et aplaties ;

2° Une couche cornée intra-épithéliale formée de grands éléments aplatis, contenant de la kératohyaline ;

3° Une couche superficielle dont les cellules sont gonflées, claires, sans ébauche de kératinisation.

La couche moyenne apparaît sous l'aspect d'une simple bande mince que Dierks appelle la zone intra-épithéliale de kératinisation. Les deux couches superficielles sont caduques et sont dites desquamatives ou fonctionnelles, la première couche est dite basale ou de prolifération.

Les cellules contiennent en abondance du glycogène, apparent surtout dans la couche superficielle.

Chez la femme ovariectomisée, la muqueuse est atrophiée ; la couche superficielle à cellules claires fait complètement défaut.

Chez la fillette impubère et chez la femme ménopausée, cette même constatation peut être faite avec des degrés divers.

Chez la fillette nouveau-née, au contraire, et même chez le fœtus, à partir du milieu de la grossesse, les stratifications sont très nombreuses, la muqueuse est épaisse, comprenant jusqu'à quinze ou vingt couches cellulaires.

Modifications histologiques au cours du cycle.

Comme chez les mammifères, le tractus génital subit des modifications en rapport avec les phases d'activité ovarienne.

Dierks (1927), a étudié les modifications histologiques du vagin pendant le cycle chez vingt femmes ; c'est le premier auteur qui semble avoir affirmé avec quelque précision la réalité d'un cycle vaginal chez la femme.

Aussitôt après la menstruation, l'épaisseur de la couche moyenne augmente : à l'intermenstrum, une zone de kératinisation apparaît ; cette zone contient des cellules très chromophiles, à protoplasma granuleux, à noyau petit. Cette zone cellulaire apparaît comme une bande étroite entre la basale et la couche active : c'est la zone intra-épithéliale de kératinisation.

Pendant la menstruation, la couche fonctionnelle, la zone de kératinisation disparaissent, la basale est dénudée.

Après Dierks, d'autres auteurs, Adierz (1928), Keller (1930), Ceist (1931), Davanzo (1931), Vinos (1932), prétendent reconnaître des modifications caractéristiques des phases du cycle chez la femme.

Dans un travail paru en 1936, Zondeck et Friedmann, après

avoir reconnu comme Dierks les couches caractéristiques, étudient les changements histologiques de la muqueuse vaginale.

Leurs prélèvements sont effectués avec une curette spéciale qui leur permet de retenir simplement un fragment de 2 millimètres sur 2 millimètres.

Après coloration, ils examinent :

a) Le nombre de couches cellulaires de la basale ;

b) Le nombre de couches cellulaires de la fonctionnelle ;

c) Le nombre de cellules libres dans la fonctionnelle ;

d) La division de la muqueuse en trois couches : basale, fonctionnelle, intra-épithéliale de Dierks ;

e) Le degré de kératinisation.

D'après les auteurs, la description de Dierks n'a pas été confirmée par Stieve, Stemshorn, Kuckens, Gisbertz.

Il serait pourtant d'un intérêt puissant d'apporter un test vaginal de l'action hormonale, pendant la menstruation ; la fonctionnelle et une partie de la couche de régénération s'éliminent et laissent la basale en surface.

Or, Zondeck et Friedmann affirment, après leur étude, que les changements cycliques dans le vagin de femme ne sont pas comparables à ceux constatés dans la muqueuse utérine. Il leur est impossible de reconnaître la phase du cycle par l'examen histologique de la muqueuse vaginale.

En résumé, ils affirment :

1° Que la muqueuse vaginale ne subit pas de changements cycliques comme la muqueuse utérine ;

2° Que, selon les endroits du vagin, les résultats sont différents ;

3° Que, dans certaines aménorrhées avec déficiences ovariennes, on trouve des muqueuses vaginales d'aspect prémenstruel ;

4° Qu'en l'absence de fonctions ovariennes, on a pu produire avec les hormones une augmentation de l'utérus, une muqueuse utérine proliférative et une menstruation, sans reconnaître de changements dans la muqueuse vaginale ;

5° A propos des effets obtenus sur le vagin infantile (par traitement par folliculine), il n'est pas certain que la muqueuse vaginale n'ait pas réagi comme toute autre muqueuse en général ;

6° Les différences d'ordre embryogénique du vagin, selon les espèces, expliqueraient les résulats dissemblables.

Note. — Selon les travaux de Koff, il faut admettre que si l'utérus dérive des canaux de Muller, le vagin humain dériverait en partie des conduits mullériens, en partie du sinus uro-génital et on peut donc comprendre que, selon les espèces et selon l'embryogénie propre à chacune, le vagin ne réagisse pas de la même façon.

Stemshorn (1938) admet qu'il n'y a pas de modifications réelles au cours du cycle dans l'histologie du vagin de la femme,

en dehors des périodes de prémenstrum et du postmenstrum immédiat.

Moser (1928), Lindenmann (1928), Gisbertz (1929), Kuckens (1929), Walter (1930) ne notent pas non plus de modifications histologiques appréciables.

Un travail très minutieux de Stième (1930) affirme aussi qu'il n'y a rien de comparable avec ce qui se passe chez les mammifères.

Cas particuliers.

Chez la fillette nouveau-née :

Selon Cotte, Mileff et Meyer, on remarque, avant la naissance, le développement du col utérin, le mucus de la glande cervicale, la prolifération de l'épithélium vaginal avec présence de cellules riches en glycogène (ceci même chez le fœtus femelle de cinq à six mois).

Etudiant l'épithélium vaginal, Franker et Papanicolaoaou constatent qu'il peut posséder, avant la naissance, vingt à quarante assises cellulaires, et seulement cinq à six assises à la naissance.

En 1938, Philipp, gynécologue de Kiel, constate, à partir du cinquième mois de la vie intra-utérine, l'épanouissement de l'épithélium vaginal, qui peut avoir jusqu'à quatre-vingt-dix assises pour n'en posséder que cinq à six après la naissance.

Pendant la grossesse :

Davies et Pearl, dans un travail récent (1938) ont bien étudié les modifications pendant la grossesse et le post-partum.

Le glycogène était recherché par la méthode de coloration au carmin de Best ; les coupes pour l'histologie étaient colorées à l'hématéine-éosine.

Dès le deuxième mois, l'épithélium se montre beaucoup plus épais qu'en dehors de la gestation. Une importante prolifération est visible dans la couche basale qui comprend cinq à six couches de cellules ; les mitoses sont abondantes. Après cette phase proliférative, la couche compte bientôt vingt à trente assises cellulaires. Ces cellules sont entourées de glycogène qui donne un aspect vacuolaire à la coupe. Les couches superficielles desquament abondamment.

Dans la couche fonctionnelle, on peut voir des cellules de formes plus variées que d'habitude : rondes, ovales. Le maximum de prolifération de la muqueuse est atteint à la moitié de la gestation et reste sans changement jusqu'à l'accouchement.

Après l'accouchement, les changements sont rapides.

Après deux semaines, on ne retrouve plus que cinq à six couches dans la muqueuse entière. La basale consiste en une simple rangée de cellules ; c'est le type de la post-ménopause

atrophique et sans glycogène. Les auteurs éliminent l'influence du traumatisme obstétrical, car ils ont observé le même fait chez des femmes hystérectomisées.

Après les six semaines seulement, l'épithélium recommence à montrer quelques signes d'activité. La muqueuse est complètement restaurée entre la septième et la huitième semaine.

Les auteurs concluent en insistant sur le fait que les variations histologiques suivent parallèlement les variations connues dans la courbe d'oestrogènes ; la biologie du vagin est sous le contrôle complet de la folliculine.

Toutes ces recherches ont donc porté sur l'histologie du vagin et nous conclurons que, jusqu'à présent, on ne peut faire des modifications histologiques du vagin, même considéré dans sa partie supérieure comme un test suffisant pour connaître l'état « hormonal d'une femme ».

Tendant vers le sujet qui nous intéresse directement, nous ne trouvons pas le point de départ des sécrétions vaginales.

Ce que nous pouvons trouver comme élément de modifications du contenu vaginal c'est : d'une part, la desquamation cellulaire ; d'autre part, les modifications physico-chimiques liées :

— à l'hyper-hémie transitoire ;
— à la kératinisation ;
— à la desquamation de cellules plus ou moins riches en glycogène.

CYTOLOGIE DES SECRETIONS VAGINALES

Après l'examen histologique de la muqueuse vaginale, on doit considérer la cytologie des « sécrétions vaginales ».

Après plusieurs années de recherches effectuées sur le frottis vaginal, Papanicolaou publiait un important rapport.

Technique : prélèvement à la pipette de verre, après avoir fixé à l'alcool-éther, coloration à l'hématoxyline, à l'éosine et au bleu d'azur.

Variations de la cytologie au cours du cycle

Division du cycle féminin en quatre phases et une période :

a) Phase menstruelle :

— cellules épithéliales ;
— nombreuses hématies ;
— nombreux leucocytes.

Les mononucléaires sont plus abondants qu'à aucune autre période ; les cellules épithéliales diminuent lorsque le sang augmente ; vers la fin des règles, forte diminution des leucocytes.

b) Phase copulative :

— leucopénie plus ou moins complète ;

— cellules du type superficiel ou intermédiaire avec tendance à la granulation.

c) Période ovulaire :

— augmentation soudaine du nombre des leucocytes;
— cellules du type superficiel ou intermédiaire, granulations très prononcées;
— présence d'hématies possible.

d) Phase de prolifération :
— grande variation des sécrétions.

e) Phase prémenstruelle :

— leucocytes;
— nombreuses cellules de type superficiel;
— abondance de mucus.

Chappaz a cherché à réaliser un « test non discutable, comparable à ceux que l'on connaît bien chez les mammifères, et non sujet à des interprétations trop personnelles ou même fantaisistes ».

Ses observations personnelles lui ont appris que les seuls éléments de cytologie à retenir dans un frottis vaginal sont les suivants :

A. Cellules épithéliales polygonales, à contours très nets, à noyaux ronds, bien colorés;

B. Des polynucléaires;

C. Des lymphocytes;

D. Des hématies;

E. Des cellules épithéliales abîmées, à contours irréguliers, à noyaux peu colorés, dont le protoplasma reste pâle à la colocoloration à la fuschine.

Ses résultats sont les suivants :

Première période : avant le onzième jour du cycle :

La présence de polynucléaires coïncide toujours avec les quarante-huit heures qui suivent la fin des règles.

Deuxième période : du onzième au quatorzième jour :

Cellules polygonales à contours nets, à noyaux bien colorés; exceptionnellement, présence de leucocytes.

Troisième période : du quatorzième jour aux règles :

La présence de leucocytes concorde toujours avec la fin du cycle pendant les deux ou trois jours qui précèdent les menstruations. Il résume ses conclusions par le tableau suivant :

SANG	CELLULES ÉPITHÉLIAQUES LEUCOCYTES	CELLULES ÉPITHÉLIALES seules	LEUCOCYTES DÉBRIS CELLULAIRES
5 jours	1 jour	20 jours	2 jours

Il n'existe, d'après Chappaz, rien de semblable au test cytologique de l'œstrus des petits rongeurs.

Cas particuliers.

Chez la fillette nouveau-née :

L'image cytologique du premier au quinzième jour environ est semblable à celle de la sécrétion vaginale de l'adulte pendant la période située entre le deuxième jour qui suit les règles et le deuxième jour qui précède les suivantes.

Les leucocytes apparaissent vers le quinzième jour.

Chez la fillette impubère :

L'étude cytologique pendant cette période est insignifiante. On remarque quelques débris cellulaires. La présence de leucocytes n'est pas constante, mais elle n'est pas rare. Quand les cellules épithéliales sont visibles, elles ne sont pas polyédriques, mais ce sont de petits éléments ronds ou piriformes, très peu chromophiles.

Chez la fillette prépubère :

L'examen cytologique devient intéressant par l'abondance des éléments épithéliaux cellules très polyédriques, à contours bien tracés et très chromophiles. C'est l'image la plus typique du milieu de l'intermenstrum chez la femme adulte.

Chez la femme enceinte :

En général, richesse en éléments épithéliaux, le plus souvent nettement polyédriques et bien colorées.

LA FLORE VAGINALE

Technique d'examen.

« Notre (1) technique de prélèvement a été la suivante chez la femme déflorée : nous avons utilisé le spéculum stérilisé. Les lèvres sont écartées, l'instrument est mis en place et bien éclairé par une lumière frontale, nous faisons le prélèvement avec un porte-coton stérilisé, sur les deux parois latérales, environ au tiers moyen du vagin. Nous sommes certain ainsi, sous le contrôle de la vue, de ne pas recueillir des glaires cervicales. Nous raclons simplement la sécrétion par quelques mouvements de va-et-vient, sans trop appuyer. Le porte-coton est alors essuyé sur une lame, que nous laissons sécher et que nous fixons à la chaleur.

1. Chappaz

« Chez la vierge, après lavage de la vulve, nous introduisons le stylet porte-coton par l'orifice hyménéal, nous le dirigeons sur les côtés pour frotter aussi les parois latérales vers le tiers moyen. Nous faisons de même pour les nouveau-nées en nous servant comme porte-coton d'une tige stérilisée d'allumette.

« Nous insistons encore sur ce fait de technique qui est capital et qui a pu amener des auteurs vers des résultats fantaisistes : *Il est indispensable de recueillir la sécrétion des parois vaginales et non pas les glaires cervicales.* Un biologiste très distingué de nos amis disait, il y a quelque temps, que sur des centaines de prélèvements que des confrères lui avaient envoyé en vue d'analyses bactériologiques, il n'avait jamais vu de B. de D. Ceci tenait au fait que les médecins envoient au laboratoire pour la recherche surtout du gonocoque, la sécrétion qu'ils prélèvent dans le col ; or, l'expérience nous l'a montré, on ne trouve jamais de B. de D. dans la cavité cervicale.

« Nous colorions nos lames fixées par le Gram-Nicolle.

« Avant d'entrer dans le détail de nos recherches, nous voulons préciser que la classification que nous adoptons est voisine de celle de Schröder : celle de Maunu af Heurlin nous paraît inutilement compliquée : les degrés 3 et 4 de cet auteur n'ont pas intérêt à être distingués. »

Voici la classification simple et suffisante que nous proposons :

Premier degré : bacille vaginal très abondant, excluant la présence de tout autre germe.

Deuxième degré : bacille vaginal moyennement abondant, seule ou très nettement prédominant sur quelques autres germes.

Troisième degré : bacille vaginal totalement absent ou difficile à déceler, parmi d'innombrables germes variés. Nous rangeons aussi dans ce troisième degré les cas où la flore vaginale est pratiquement nulle.

Cette classification répond bien à tout ce que nous observons dans les différents cas que nous relaterons, et surtout dans le domaine expérimental, elle met mieux en relief les particularités intéressantes.

La flore vaginale de la fillette nouveau-née

Un prélèvement est effectué chaque fois que nous le pouvons, la naissance, et chaque jour jusqu'à quinze à vingt jours.

A la naissance, le vagin est stérile. Il faut attendre environ dix à vingt-quatre heures pour voir apparaître quelques germes cocciformes Gram positifs.

Les prélèvements successifs suffisamment rapprochés montrent que ces germes sont déjà, pour la plupart, des bacilles vaginaux, car nous les verrons se développer et augmenter de taille rapidement.

Vers le troisième jour, la flore est presque toujours pure, avec des B. de D. en bâtonnets de 3 μ en moyenne de longueur.

Les jours suivants, les bacilles s'allongent, peuvent atteindre 5 à 6 μ.

Entre le dixième et le douzième jours, observés à un fort grossissement, ils se présentent épais, mais moins compacts, comme prêts à se désagréger : une sorte de vacuole linéaire est apparente sur toute leur longueur, leurs extrémités sont moins nettement taillées.

Brutalement, entre le douzième et le quinzième jours, ceci parfois en l'espace de quelques heures, ils font place à une sorte de poussière de bacilles qui est rapidement résorbée ou phagocytée par des leucocytes.

La flore sans transition est devenue nulle bientôt, et, progressivement, des germes variés se multiplient.

Cette observation, chez la fillette nouveau-née, est extrêmement facile à faire ; elle est indiscutable et nous pose, pour la première fois, des questions fondamentales :

1° *Pourquoi cette flore s'installe-t-elle exclusivement dans le vagin de la fillette nouveau-née ?*

2° *Pourquoi les bacilles vaginaux sont-ils en quelques heures anéantis ?*

Ce phénomène est observable chez les fillettes nouveau-nées prématurées. Nous avons fait plusieurs fois la remarque chez des prématurées de 6 mois et demi, 7 et 8 mois.

Par contre, dans quelques rares cas, nous n'avons pas observé de développement important de bacilles vaginaux, la flore restant à peu près nulle jusqu'au douzième jour environ, où les germes variés commencent à s'installer.

Cette étude confirme les publications rapportées par la plupart des auteurs, *mais à notre connaissance, le fait le plus remarquable, à savoir la disparition brutale du B. de D. après le douzième jour, n'a pas été signalée.*

Pour la théorie, nous aurons à nous en rappeler.

La flore vaginale de la fillette impubère.

Le vagin, entre le douzième et le vingtième jours de la vie, se peuple donc de germes les plus variés : staphylocoques, bacilles vigules entérocoques, diplocoques, bâtonnets Gram négatifs.

Cette flore disparate va persister pendant des années.

Pendant des années nous ne verrons plus un bacille vaginal : c'est le 3e degré dans toute son « impureté », tel qu'on ne le retrouvera jamais pendant la vie durant, hors la maladie.

A noter que c'est l'époque où le vagin est le plus vulnérable, où quelques gonocoques, issus de souillures accidentelles par

objets de toilette ou sous-vêtements, pourront élire domicile sans trouver la moindre résistance. Bien heureusement, chez les adultes, l'infection gonococcique ne s'implantera plus aussi facilement.

Nous avons fait des prélèvements chez les fillettes de tous âges, *avant les premiers signes de la puberté ;* nous n'avons jamais trouvé de bacilles vaginaux.

La courbe traduisant la flore de la fillette impubère est une droite à O, du quinzième jour environ de la vie jusqu'à la manifestation la plus discrète de la première activité ovarienne.

La flore vaginale de la fillette prépubère.

Brusquement, la flore se modifie en quelques jours et, du 3e degré, elle passe au 1er degré, le plus pur, avec une présence exclusive de bacilles vaginaux très abondants, très longs.

C'est la flore typique, telle qu'elle fut décrite chez la femme enceinte par Doderlein.

Il n'apparaît pas que l'on ait assez insisté sur le retour brutal de la flore du dernier au premier degré.

Les premiers caractères sexuels que l'on remarque chez la fillette sont, en général, la présence de quelques poils sur les grandes lèvres : ce symptôme précède le plus léger gonflement des seins. Or, *c'est dès ce moment que la transformation de la flore se produit.*

Il nous est arrivé d'examiner la flore vaginale d'une fillette à deux mois d'intervalle et de la trouver radicalement transformée alors que le seul symptôme d'activité sexuelle consistait bien seulement en quelques poils follets sur les parties génitales externes.

Voilà encore l'un des faits qui nous met en évidence l'importance fondamentale que la flore vaginale présente pour l'étude de la biologie sexuelle.

N'aurions-nous pas à notre disposition un réactif délicat de l'activité hormonale sexuelle? Retenons que *bien avant que l'organisme de la fillette ait répondu aux incitations hormonales, la flore de son vagin a « viré » complètement.*

Le B. de D. a trouvé le milieu adapté en un court délai à ses exigences.

La flore vaginale pendant le cycle de la femme.

La flore de la prépuberté reste invariable jusqu'à l'apparition des menstruations. C'est toujours le 1er degré avec des bacilles vaginaux, si longs, que souvent ils se courbent et prennent l'aspect de petits filaments.

Cependant, la suite de nos observations que nous allons rapporter concernant les variations pendant le cycle chez la femme réglée, nous amènent à penser qu'aux approches de l'époque

où les règles s'établissent, pendant les mois qui précèdent, sans doute des variations intéressantes seraient peut-être reconnues ; malheureusement, il nous a été impossible d'observer quotidiennement, pendant cette époque, une fillette prépubère, et nous le regrettons, d'autant plus que nous pensons que notre « réactif » B. de D. doit déjà répondre à des variations de la courbe des hormones génitales dont les menstrues ne sont qu'un effet secondaire.

Mais nous avons pu faire, chez la femme réglée, des observations plus faciles et d'un intérêt évident.

Nous avons fait, pendant plusieurs cycles, des prélèvements chez la même femme. Plus encore que pour l'étude de la cytologie et du pH ; nous avons choisi le sujet. Il est indispensable que la femme examinée soit absolument saine ; il faut qu'elle s'abstienne de toute injection vaginale ; il faut enfin que son cycle soit reconnu absolument normal, sans dysfonctionnement d'origine endocrinienne.

Après nous être entouré de toutes ces précautions, nous avons pu faire les remarques suivantes sur environ 500 examens : la flore normale de la femme adulte saine, pendant son cycle, répond à notre 2e degré de pureté ; prédominance de bacilles de Doderlein, quelquefois pureté complète de la flore, mais abondance de bacilles moindre que chez la prépubère et la femme enceinte.

Cependant, en examinant tous les jours le frottis de la même femme, on est surpris d'observer un phénomène extrêmement curieux.

Dès la fin des règles, notre frottis nous montre entre les cellules de leucocytes et quelques hématies, un fine poussière Gram positive ; nous ne voyons plus de B. de D. Les jours suivants, nous voyons apparaître des coccos-bacilles renflés Gram positifs, qui répondent à la morphologie décrite par Gruickschank, sur laquelle nous reviendrons. Puis, assez rapidement, ou ces coccobacilles deviennent plus abondants, ou ils se transforment en bâtonnets qui ne sont autres que la forme courante du B. de D. Leur taille a tendance à s'accroître pendant que le cycle se poursuit.

L'examen continuant, on les voit souvent devenir granuleux comme cela s'observe au douzième jour chez la nouveau-née, et d'une seul coup — cela se passe en général la veille des règles — ils tombent en poussière fine que l'on retrouve dans le protoplasme des leucocytes intervenus à ce seul moment.

Nous avons vérifié maintes fois ce phénomène imprévu.

Le B. vaginal a donc, lui aussi, un cycle synchroniquement adapté au cycle œstrien de la femme.

Il naît après les règles, il se développe en quantité et en dimension, puis il se parcelle la veille des menstrues.

La flore vaginale des femmes hypo-ovariennes.

Nous avons examiné un grand nombre de ces femmes. Nous ne reviendrons pas sur la symptomatologie variée dont nous avons parlé à propos du pH de ce syndrome. Rappelons seulement qu'un certain nombre de signes cliniques sont communs à l'hyper ou à l'hypofolliculinémie.

Ce test vaginal nous a permis rapidement de distinguer biologiquement les deux syndromes autrement que par les dosages difficiles, onéreux et longs de l'hormone folliculaire et la preuve nous était apportée dans la suite par la sanction thérapeutique.

Nous pouvons affirmer que *la flore vaginale des femmes en état de carence folliculinémique est toujours du 3e degré : abondance de germes variés, absence totale ou rareté des bacilles vaginaux.*

Essai de systématisation et ses variations.

La monographie de Doderlein parut en 1892. Dans ce travail primordial l'auteur décrit le gros bacille Gram positif, anaérobie facultatif, qui porte, depuis, son nom.

Il remarque son association fréquente (39 % des cas) avec des champignons. Après l'examen de 195 femmes enceintes, Doderlein sépare les cas ayant une sécrétion vaginale « normale » et ceux ayant une sécrétion vaginale « pathologique ». Dans 50 % des cas, il trouve une sécrétion normale de couleur blanchâtre, épaisse comme du lait caillé, et de réaction très acide : la sécrétion qu'il qualifie de « pathologique », est légèrement acide, quelquefois alcaline, jaunâtre et verdâtre, fluide, avec parfois des bulles gazeuses.

Au microscope, Doderlein voit, dans la sécrétion normale, des cellules épithéliales, quelques leucocytes et des bacilles longs, épais, immobiles, Gram positifs, qui poussent en milieux anaérobies, sur gélose glucosée, formant des petites colonies translucides « comme des gouttes de rosée ». Doderlein démontre que ce bacille produit de l'acide lactique et gêne le développement des staphylocoques.

Dans la sécrétion pathologique, il voit une grande variété de coccis et de bacilles. Sur les 195 examens, 8 décèlent le streptocoque, dont 5 sont reconnus comme virulents.

Doderlein a le mérite d'avoir, le premier, mis en évidence la flore vaginale pure de la femme enceinte. Son but était seulement de rechercher les agents possibles de l'infection puerpérale très redoutable et très fréquente à son époque.

En 1894, Kronig et Menge reprennent cette étude. Ils pensent qu'un grand nombre de sécrétions reconnues comme pathologiques, ne le sont qu'à la suite d'erreurs de technique parce que le spéculum transporte dans le vagin des germes de la vulve.

Kronig et Menge examinent la sécrétion de 200 femmes enceintes à part le gonocoque : ils ne trouvent pas de germes pathogènes.

Williams (1898) emploie aussi le tube à prélèvement de Kronig. Il examine 92 sécrétions de femmes enceintes. Il fait l'expérience suivante chez 25 femmes enceintes. Il prélève :

1° La sécrétion de l'hymen et de la face interne des lèvres ;

2° La sécrétion vaginale avec le tube de Kronig ;

3° La sécrétion avec un spéculum stérilisé.

Il fait des frottis et des cultures pour chacune des 25 femmes :

Dans les prélèvements 1, il trouve, dans 76 % des cas, des germes pathogènes ;

Dans les prélèvements 3, des germes pathogènes dans 48 % des cas ; pas de germes pathogènes dans les prélèvements avec le tube.

Williams conclut que les germes pathogènes n'existent qu'accidentellement dans la sécrétion vaginale normale des femmes enceintes.

Maunu af Heurlin 1910, à propos de recherches sur la flore génitale des accouchées fébriles, propose de placer la flore du vagin en quatre degrés :

Degré de pureté 1. — Correspond à peu près à une culture de bacilles de Doderlein.

Degré de pureté 2. — Très proche du précédent. Caractérisé par le bacille de Doderlein nettement prédominant, accompagné surtout de colibacilles.

Degré de pureté 3. — Le bacille de Doderlein n'est plus dominant. On observe de nombreux coccis Gram positifs ou négatifs, et des bâtonnets Gram négatifs. Ce sont surtout des streptocoques, des colibacilles, des staphilocoques et des anaérobies divers.

Degré de pureté 4. — Il n'y a plus de bacilles de Doderlein, mais une variété innombrable de germes.

Cette classification est citée et employée par de nombreux auteurs, même actuellement. Elle est pratique, mais nous verrons que nos observations permettent d'en proposer une plus simple.

Joeten (1912) trouve, sur cent cas, soixante-sept fois du streptocoque chez la femme enceinte, contradiction telle avec les autres auteurs que l'on peut se demander s'il ne s'agit pas d'erreurs de bactériologie.

Schweitzer (1919) remarque que la vulve est stérile à la naissance. C'est après sept à neuf heures que les premiers germes apparaissent. Schweitzer a trouvé, après vingt-quatre heures, la vulve infectée dans 39 % des cas ; quarante-huit heures après la naissance, la vulve est infectée dans tous les cas.

Salomon et Rath (1923) recherchent, dès la naissance, l'ori-

gine du bacille qui va, comme ils l'ont constaté, pulluler rapidement dans le vagin.

A la naissance, le vagin est stérile. Le méconium est lui-même stérile. Après dix à douze heures, disent les auteurs, les germes apparaissent dans le rectum. Escherich (1886) avait indiqué trois à sept heures ; Moro quatre à dix heures ; Tissier dix à onze heures. Il semble que ce soit la bouche de la nouveau-née qui soit la première cavité septique. Vingt-quatre heures après la naissance, Salomon a trouvé douze germes différents dans la bouche. L'auteur pense, après d'autres (Kneis, Escherich, Tissier, Settler, Von Jaschke), que la bouche se souille sur la paroi vaginale et que l'infection orale est le chemin de l'infection vers le rectum. La bouche est la première station de la flore rectale. Du rectum, la flore envahirait la vulve et le vagin. Quarante-huit heures après la naissance, Salomon trouve quatorze germes différents sur la vulve. Après trois à quatre jours, le vagin fourmille en germes ; ce sont d'abord les germes variés de la vulve, *mais, rapidement, la flore mixte disparaît et les bacilles vaginaux s'installent.*

En 1924, Ch. Houlton entreprend une série d'études destinées à départager les avis, souvent contradictoires, sur la présence de flore pathogène dans le vagin des femmes enceintes normales. Il examine la sécrétion de quatre-vingt-dix-huit femmes enceintes, fréquentant les consultations prénatales de son hôpital.

Il emploie le tube de Kronig. Il fait un examen sur lame et ensemence sur gélose glucosée aérobie (1 % de glucose légèrement acide) et sur gélose glucosée anaérobie. Il colore les frottis au Gram. Après vingt-quatre heures, il examine les cultures. Comme Doderlein, il étudie séparément les cas de sécrétion macroscopiquement normales et les cas de macroscopiquement pathologiques.

La réaction des sécrétions est acide ; dans tous les cas sauf deux.

Dans trente et un cas, dit « pathologiques », le bacille de Doderlein est présent une fois, mais il identifie des streptocoques (6), des staphylocoques (2), des gonocoques (3), des diplocoques Gram positifs, très courts à extrémités arrondies (13), des bacilles diphtéroïdes (2).

Ch. Houlton conclut que, dans les cas où la sécrétion correspond à celle décrite comme pathologique par Doderlein, 96 % ont des germes qui ne sont pas le bacille de Doderlein.

Dans les sécrétions considérées comme « normales » selon Doderlein, Ch. Houlton obtient les résultats suivants :

Staphylocoques	3	Diplocoques Gram positifs	4
Bacilles diphtéroïdes.....	1	Bacilles Gram pos. courts à extrémités arrondies.	15
B. Gram positifs sporulés.	2		
Bacille vaginal.....	30	B. vaginal et champignons	9
B. Gram négatifs.....	1		

C'est-à-dire que, dans 40 % des cas, des sécrétions considérées comme normales, il y a des germes autres que le bacille vaginal.

A titre documentaire, notons que sur les quatre-vingt-dix-huit cas de Ch. Houlton, cinq furent pathologiques après l'accouchement. Sur ces cinq cas, avec fièvre du post partum, quatre avaient une sécrétion considérée comme pathologique. Sur soixante-sept cas avec sécrétion vaginale « normale », un seul présenta de la fièvre du post partum. Ch. Houlton conclut :

Dans la sécrétion vaginale de la majorité des femmes enceintes, le bacille vaginal, accompagné parfois de champignons, est le seul germe présent.

Dans les cas dans lesquels des femmes enceintes ont une sécrétion vaginale d'aspect « pathologique », on devrait faire un examen bactériologique complet, pour mettre en œuvre une prophylaxie appropriée contre l'infection puerpérale.

Nous verrons plus loin que les études sur la bactériologie, du B. de Doderlein, font penser que Ch. Houlton a certainement confondu des formes morphologiques spéciales du B. vaginal avec des germes pathogènes ; la lecture de son tableau d'expérience est édifiante (B. Gram positifs courts à extrémités arrondies, par exemple).

Lehmann (1921) étudie les différentes fibres du vagin selon la classification de Maunu af Heurlin.

Ce travail souvent cité de Lehmann, manque absolument de précisions techniques ; nous ne le rapportons que pour mémoire.

Gertrude Soeken (1926) étudie la flore à la puberté. L'auteur note un changement brutal bien avant l'apparition des premières menstruations : une mutation de la flore du type 3 en flore du type 1, pur. Ces modifications se feraient parfois en une huitaine de jours, comme des examens hebdomadaires l'ont montré à cet auteur. Gertrude Soeken a présenté cette mutation comme un test de puberté.

Bajonski (1926) observe la flore vaginale des fillettes nouveaunées.

Les germes ne sont présents qu'une dizaine d'heures après la naissance. L'étude des cultures effectuées font conclure à Bajonski que ces germes proviennent des selles de l'enfant, des groupes lactiques. Les coccis des premiers jours sont rapidment expulsés par les B. de Doderlein qui s'opposent à la pénétration des micro-organismes pathogènes.

Kessler et Rohr (1927) examinent la flore de trente-huit enfants de 9 jours à 13 ans. Ils prétendent retrouver le B. de Doderlein dans tous les cas. Vanverts, qui rapporte ce travail en Congrès de Lille, en 1939, s'empresse de noter que ces résultats sont la conséquence probable d'erreurs de technique ou d'interprétaion.

Hardoin (1929) présente un travail intéressant dans « Paris-Médical ». Il résume les connaissances de l'époque sur la flore

de défense du vagin et en tire déjà des déductions pratiques du plus haut intérêt, quant à la prophylaxie de l'infection puerpérale.

Schultheiss (1929) publie une étude remarquable sur la biologie du vagin. C'est dans ce travail qu'il met en relief le phénomène de l'auto-épuration vaginale sur lequel nous reviendrons plus longuement. Mais l'auteur insiste sur la pureté de la flore vaginale de la femme adulte saine et de la femme enceinte. Il admet comme bien acquis le fait que la fillette impubère a une flore mixte sans présence de B. de D.

Schroder (1930) résume les notions sur la flore vaginale :

Vagin stérile à la naissance, présence éphémère de bacilles vaginaux ; flore impure chez l'enfant, types variables chez l'adulte.

L'auteur signale que le vagin de la vache, de la truie, de la brebis, de la lapine, du cobaye est stérile ; seuls, les singes ont une flore comme celle de la femme.

Schroder simplifie la classification du Maunu af Heurlin. Il distingue trois degrés seulement:

Degré 1 de pureté. — Présence unique de bacille vaginal.

Degré 2 de pureté. — Avec différentes de B. vaginaux, présence de coccis, diplocoques Gram positifs, B. comma, staphylocoques.

Degré 3 de pureté. — Aucun bacille vaginal ; germes variés Gram positifs ou Gram négatifs.

Pour Schroder, l'aspect macroscopique de la sécrétion ne permet pas « a priori » de prévoir la flore ; il donne les résultats suivants :

ASPECT ET ABONDANCE DE LA SÉCRÉTION	DEGRÉ DE PURETÉ		
	1er	2e	3e
Pauvre, blanchâtre	71	38	42
Moyenne, blanchâtre	36	10	27
Abondante, blanchâtre	5	4	4
Moyenne, jaunâtre	—	3	22
Très pauvre	—	—	25

Il apparaît qu'une sécrétion blanchâtre n'est pas fatalement pure bactériologiquement, mais qu'une sécrétion franchement colorée en jaune est toujours pathologique.

Keller (1930) a trouvé que la flore du vagin normal devient mixte immédiatement avant et pendant la menstruation. Après les règles, elle se purifie.

Weinstein (1936), Bogin et Howard étudient la flore de l'enfant ; ils ne réussissent à retrouver le B. de D. par culture que dans 14 à 17 % des cas.

Kossowskaia (1937), à Moscou, examine la sécrétion vaginale de deux cent dix jeunes filles de 15 à 18 ans, dont cent soixante-dix-neuf avaient des signes sexuels secondaires bien prononcés et trente et un faiblement prononcés. Celles de la première catégorie, dans 81 % des cas, avaient une flore du premier degré de pureté, 17 % du deuxième degré, 11 % du troisième degré. Celles de la deuxième catégorie avaient une flore du troisième degré le plus souvent; jamais du premier degré.

Satta Florès (1938) observe la flore de la femme enceinte. D'après l'auteur, la flore varie suivant l'époque de la gestation avec prédominance du troisième type de Schroder au premier trimestre, du premier au deuxième type aux deuxième et troisième trimestres. Mais il existe une nette prédominance de la flore du deuxième et troisième types en général (62 %).

Il semble que les résultats contradictoires de Satta Florès soient dus à des techniques de prélèvements incorrectes.

Trussel et Mac Dougal (1940) examinent la flore de deux cents femmes gravides à la fin de la grossesse.

Ils font des frottis colorés au gramme et des cultures sur bouillon lactosé à 1 % en milieu anaérobie de Mac Intosh-Fildes. Sur cent quatre-vingt-quinze cultures, cent quatre-vingt-cinq donnent des résultats positifs en B. de D. Sur deux cents lames examinées, vingt-neuf seulement ne montrent pas de B. vaginaux, mais vingt-quatre de ces vingt-neuf sécrétions donnent des résultats positifs à la culture.

Un travail récent de Song Sri Kashemsri (1940) rapporte une intéressante étude de la flore vaginale pendant les suites de couches. L'auteur prélève les lochies du sixième jour du post-partum, à l'aide d'un pinceau introduit dans le vagin.

Il ensemence sur gélose sang, sur bouillon glucosé à la Tarozzi. L'observation est faite sur deux cents femmes en couches (quatre-vingt-dix-huit cas sans complications obstétricales et cinquante-sept cas avec complications, dont seize césariennes).

Ce qui nous intéresse dans le travail de S. S. K. est le fait qu'il a observé, dès le sixième jour, le retour du B. de D. dans 25 % des cas. L'auteur confirme partiellement des observations antérieures de Henneberg, Loeser, qui avaient observé le maintien du B. de D. le premier aussitôt après la délivrance, le second dès le quatrième jour du post-partum.

Morphologie du B. de Doderlein.

Les travaux personnels de Chappaz lui permettent de confirmer absolument les descriptions de Cruiceschank.

On peut décrire trois types morphologiques du B. vaginal :

A. Type le plus commun — environ 80 % — bâtonnets pouvant atteindre 5 à 6 de longueur. Extrémités arrondies,

quelquefois assez mince, d'autres fois trapu. Sur certaines lames, on le voit se courber en fines parenthèses. Lorsqu'il est très épais à un fort grossissement, sa texture paraît granuleuse, on décèle dans certains cas (derniers jours du cycle, fin de grossesse, fin de la crise nouveau-née) une vacuole linéaire centrale. Les bacilles se rangent surtout à la périphérie des cellules épithéliales et même sur leur protoplasma. Ils sont souvent assemblés en palissades comme les diphtériques.

B. Coccobacilles : type moins fréquent (20 %). Très important à connaître, car il peut être confondu avec de gros coccis. Disposition en placards péri et intra-cellulaires. C'est en suivant l'involution de ce type ou'on peut faire la preuve de son identité car, en général, il évolue vers le type A petit à petit. C'est la forme habituelle qu'on trouve dans les frottis exécutés après la fin des règles chez la femme. C'est le type que nous avons trouvé chez le cobaye. Sur des prélèvements pratiqués chez des femmes hyperfolliculiniques, nous l'avons trouvé en abondance telle qu'il comblait tous les espaces intercellulaires.

C. Streptobacilles : ce type ne se rencontre pas normalement dans le vagin. Mais il est de règle, dans presque toutes les cultures jeunes. Chaînettes dont la longueur varie de trois ou quatre éléments à un nombre très élevé qui les enroulent en spirales. Si l'élément est petit ont peut, à première lecture, la confondre avec le streptocoque.

Le B. vaginal est *immobile*. Cependant, à l'examen de cultures jeunes sur milieux hypernutritifs (Lowenstein), nous avons pu constater parfois quelques mouvements d'oscillations et même de translation. Les colorations de cils sont restées sans résultat.

Le B. vaginal est *Gram positif*. Mais il est important de savoir que cette faculté est variable. Dans les vieilles cultures, par exemple, les éléments peuvent perdre le Gram ; sur certains frottis, on en rencontre souvent partiellement décolorés.

BIOCHIMIE DES SECRETIONS VAGINALES

L. E. Gourtowoz.

On étudie sur soixante femmes : quarante-neuf atteintes d'affections gynécologiques ; onze enceintes :

24 cas.....	réaction acide
24 cas.....	réaction faiblement acide
9 cas.....	réaction faiblement alcaline
6 cas.....	réaction alcaline

D'après l'auteur, l'élévation du pH n'est pas parallèle aux modifications du substrattum des parois vaginales.

L'analyse microchimique a montré :

Cl	dans	cas, soit	61,6 %
Phosphates	dans	16 cas, soit	26,6 %
Potassium	dans	21 cas, soit	35 %
Azote	dans	30 cas, soit	50 %
Calcium	dans	34 cas, soit	56,6 %
Glycogène	dans	50 cas, soit	83,3 %
Acide lactique	dans	cas, soit	47,2 %
Acides aminés	dans	6 cas, soit	10 %
Albumines	dans	60 cas, soit	100 %

Iode, fer et nitrates n'ont pas été retrouvés.

L'auteur ne tire pas de conclusions générales de ses recherches qualitatives qui n'avaient pour but que l'établissement des particularités structurales des sécrétions vaginales au point de vue de leur teneur en électrolytes, dont la valeur biologique est très grande pour l'organisme.

L'ACIDITÉ VAGINALE

Etude de ses variations physiologiques.

La sécrétion du vagin est acide. Telle est l'affirmation déjà ancienne non contestée. C'est par le virage du tournesol que les premiers auteurs s'en sont facilement aperçus.

Donne, en 1837, écrivait : « Lorsqu'il est pur, qu'il n'est pas mêlé à une grande proportion des mucosités utérines, ce mucus est acide : cette acidité n'est pas très forte dans l'état normal, mais elle est courante. » Donne signalait que « chez la femme enceinte, la réaction est plus acide. La sécrétion vaginale devient plus acide, sans que la membrane muqueuse du vagin soit réellement enflammée, et sans que les caractères du mucus offrent d'altérations ; on peut alors recueillir des quantités suffisantes de ce mucus, et l'on voit qu'il est blanc mat, épais, crémeux, non filant entre les doigts, et qu'il rougit le papier de tournesol plus fortement que ne le fait la couche du mucus qui enduit le vagin de l'état ordinaire ».

Zweifel (1877) signalait l'acidité vaginale.

Mais c'est à Doderlein (1892) qu'on doit la première étude intéressante. L'auteur constate, dès cette époque, que cette acidité varie dans certains cas d'infection des voies génitales.

Péri (1895) développe l'idée qu'il y a une réduction de l'acidité normale du vagin deux jours avant, pendant et deux jours après la menstruation. Il observe aussi une réaction moins acide au cours d'aménorrhées. La réaction est moins acide pendant la deuxième moitié de la grossesse qu'au début.

Zweifel (1908) démontre que l'acidité vaginale est due à

la présence d'acide lactique racémique, dont la concentration est moins élevée dans certains cas pathologiques.

Grafenberg (1918) recherche les variations cycliques du pH vaginal. Il affirme que les variations d'acidité sont indépendantes du cycle menstruel puisqu'il en observe chez la femme enceinte et chez les ovariectomisées. L'acidité diminue rapidement jusqu'au maximum avant les règles suivantes. La baisse de l'acidité au milieu de l'intermenstrum réalise la condition optima par l'ascension du spermatozoïde.

Kesser et Rohrs (1925) déterminent le pH de la fillette nouveau-née. Jusqu'à la douzième heure, il est, en général, voisin de 5,0 ; les jours suivants, il baisse jusqu'à 4,0 à 4,5 environ. Ce chiffre reste le même jusqu'à la douzième semaine. Sa valeur oscille alors entre 5,0 et 6,0. Chez les nourrissons sains, l'acidité, après plusieurs mois redevient en général 4,0 à 4,5 (conclusion infirmée par d'autres auteurs).

Kesser (1927) dans d'autres recherches trouve que la sécrétion vaginale est alcaline durant la première semaine du post-partum, mais elle redevient nettement acide pendant la deuxième semaine.

Tadeusz Zwolinwki (1927) recherche le pH de la sécrétion vaginale des nouveau-nées et des jeunes filles. Il détermine le pH de quatre-vingt-quatre enfants de 0 heure à 31 mois. Il remarque aussi que le pH est acide dès la naissance. La concentration en ions H s'élève pendant la première quinzaine de la vie ; elle tombe ensuite, de telle sorte que la sécrétion vaginale des filles de trois semaines est presque toujours alcaline. Il est possible que la présence de l'hormone ovarienne détermine le degré d'acidité du vagin.

Zwolonwki et Truskowski (1928) exposent leur méthode colorimétrique de détermination du pH. Ils apportent vingt cas qui leur permettent d'avancer les conclusions précises suivantes :

— Chez la femme adulte saine, la sécrétion est toujours acide et le pH moyen est 4,7 ;

— L'acidité est légèrement augmentée tout le cours de la gestation ; le pH moyen devient 4,2 ;

— On observe certains cas d'hyperacidité dont la cause reste à déterminer ;

— Les états inflammatoires produisent une diminution de l'acidité vaginale ;

— Après le coït, la sécrétion est moins acide pendant huit à 10 heures, ceci en dehors de son mélange avec le sperme alcalin ;

— Le flux menstruel ne modifie pas l'acidité de la sécrétion, compte tenu du pH alcalin du sang avec lequel elle est mélangée.

Bronsilow, Stepowki et Vicenty, Wroblewski (Krakow, 1929) relatent que : le pH moyen pendant la grossesse est en moyenne 4,5 ; pendant les suites de couches, il oscille entre 5,8 et 7,0.

Cruickshank et Sharman (1930) ont étudié de très près les variations du pH vaginal chez l'enfant. Pendant les vingt-quatre premières heures, le pH varie entre 5,3 et 6,4 d'après l'étude quarante-neuf cas. Le deuxième jour, l'acidité augmente et les valeurs extrêmes du pH sont 4,6 et 6,4. Elles restent sensiblement les mêmes les troisième et quatrième jour, un peu plus basses peut-être, 4,7 à 5,6, le sixième jour, les sécrétions sont encore très acides, la valeur moyenne est 4,9, puis l'acidité diminue assez brusquement et dans de fortes proportions. De la troisième à la quatrième semaine, le pH est tantôt voisin de la neutralité, tantôt il se situe entre 5,0 et 6,0. A partir de la sixième semaine, les valeurs du pH vaginal deviennent très variables selon les sujets. Elles atteignent rarement la neutralité, en règle générale, elles oscillent entre 5 et 6,8. A partir de ce moment, cette hypoacidité reste la même juqu'à la puberté. Dès l'apparition des premières menstruations, le pH descend entre 4,4 et 4,8.

Keller (1930), dans son travail, signale que l'acidité reste constante pendant le cycle de la femme, sauf avant et pendant les règles.

Schröder (1930), dans une importante publication sur la biologie du vagin, résume les recherches principales effectuées sur ce sujet à cette date. Il affirme aussi que, chez la fillette nouveau-née, la sécrétion est déjà acide à la naissance (pH : 5,0) ; cette acidité augmente pendant quelques jours (pH : 4 à 4,5). Chez les enfants, elle est faible (pH : 5 à 6), et elle augmente nettement jusqu'à la puberté. Elle diminue au moment de la menstruation et de l'accouchement.

Shockaert et Delrue (1936) observent les variations du pH vaginal. Après la castration comme après la ménopause, on note une diminution notable de l'acidité du vagin. Le pH atteint fréquemment 7 et plus, alors que chez la femme normale les auteurs le déterminent à 4,5. L'acidité ionique est recherchée par un procédé personnel qui permet de préciser le pH « in situ » simultanément en plusieurs endroits, même avec des sécrétions peu abondantes. Le pH est pris sur la ligne médiane, dans le cul-de-sac postérieur à deux centimètres du col, en avant, à deux centimètres de la fourchette, et, enfin, à mi-distance entre les deux points.

Nous lisons dans le travail d'Obserst et Plas (1936) :

La sécrétion vaginale a un pH habituel variant entre 4 et 4,5, mais il se rapproche de la neutralité pendant les premiers jours de la menstruation. Pendant la gestation, l'acidité est moindre que chez les non gestantes. Le pH de la partie supérieure du vagin est plus élevé que celui de la partie basse.

Chez l'enfant, jusqu'à la puberté et après la deuxième semaine de la vie, le pH est voisin de la neutralité ou nettement alcalin.

Traina Rao (1938), étudie le pH vaginal de la femme pendant le cycle. Il affirme que « dans la majorité des cas, le pH vaginal se modifie dans le sens de l'acidité pendant la période dite d'ovulation ».

Un travail récent de R .E. Trussel et R. M. Doucal (1940), rapporte une étude du pH sur deux cents femmes enceintes à la fin de la grossesse. Les auteurs mesurent le pH à l'aide du pHmètre de Caneron, comprenant des électrodes en verre, un potentiomètre avec divisions indiquées en pH. Ils notent le pH au tiers inférieur et au tiers moyen du vagin. T... et S... remarquent d'abord que le pH de la femme gravide est plus élevé que celui de la femme en dehors de la gestation et plus faible dans le vagin supérieur que dans la partie inférieure. Ils donnent quelques résultats types :

Vagins inférieur	Vagin moyen	Différence
—	—	—
6,30	5,29	1,01
7,20	6,88	0,32
5,96	5,84	0,12
4,20	4,09	0,11

A propos de ce travail, remarquons de suite que les auteurs ne parlent pas de l'élimination des cas pathologiques. Leur travail apporte un document à l'obstétricien, mais non au physiologiste. Les pH signalés ci-dessus sont, sur quatre cas, une fois alcalin, une fois neutre, une seule fois nettement acide. Le fait que l'acidité trouvée chez la femme enceinte est très au-dessous de celle trouvée chez les non gestantes est en contradiction avec presque tous les travaux relatés auparavant.

En 1940, Pierra publie le résultat de ses observations très minutieuses et nombreuses sur le pH vaginal de la femme.

Pierra emploie une méthode de détermination à l'aide de cinq réactifs colorés. Les recherches ont porté sur 261 femmes : 216 présentaient un pH entre 4,5 et 5,2, une moyenne de 4,8 ; 42 femmes, soit 16 %, avaient un pH supérieur à 5,2, donc hypoacide.

Chez trois femmes, Pierra trouve un pH inférieur à 4,5, dont un cas à 2,8.

P... examine cinquante-neuf femmes stériles pendant le cycle :

1° Immédiatement après les règles, en moyenne le sixième jour ;

2° Une ou plusieurs fois entre le onzième et le dix-huitième jour ;

3° A la période prémenstruelle, vers le vingt-quatrième jour.

Il n'a pas observé de variations importantes. Sur les cinquante-neuf malades, dans 20 % des cas, le pH s'est cependant élevé pendant la période dite d'ovulation.

P... signale, comme Schockaert, que l'insuffisance ovarienne s'accompagne d'un pH moins acide que normalement. Sur quarante-deux femmes présentant de l'hypoacidité vaginale, vingt-neuf, soit 69 %, accusaient des symptômes d'hypofolliculinée et étaient aménorrhéiques ; la plupart des autres étaient hypomonorrhéiques et trente-cinq étaient stériles. Les injections de folliculines chez les insuffisantes ovariennes amenaient régulièrement une acidification du pH vaginal.

Cas particuliers.

a) *La fillette nouveau-née :*

1° A la naissance, le pH vaginal présente déjà une réaction acide : la moyenne trouvée oscille autour de pH 5,5 ;

2° L'acidité croît ou se maintient pendant un certain nombre de jours qui varie de 10 à 15, puis le pH augmente pour indiquer peu à peu la neutralité, puis l'alcalinité.

b) *La fillette impubère :*

La fillette imubère à un pH vaginal neutre ou nettement alcalin.

c) *La fillette prépubère :*

Ces observations concernent des fillettes non réglées, chez lesquelles les caractères sexuels secondaires sont déjà apparents, même discrètement (quelques poils sur les grandes lèvres par exemple et non atteintes cliniquement d'infections vulvo-vaginales). Nous ne considérons pas comme pathologiques, quelques pertes de leucorrhée fluide, sans odeur et ne s'accompagnant d'aucune irritation.

Chez la fillette, dès l'apparition des caractères sexuels secondaires, même discrets, le pH vaginal est plus acide qu'à aucun moment de la vie, la grossesse exceptée.

Le fait est d'autant plus apparent, que cette acidité succède brutalement à la période d'alcalinité nette de la fillette impubère.

Le virage du pH vaginal de la fillette de l'alcalinité nette vers l'acidité très accusée est sans doute le tout premier signe décelable de l'activité ovarienne.

Gertrude Soenken a proposé d'acepter ce test pour déceler la première activité prépubertaire chez la fillette. Nous sommes absolument d'accord avec cet auteur. Les mutations du pH et, comme nous le verrons plus loin, de la flore du vagin, se font parfois d'un seul coup, parfois d'une semaine à l'autre,

alors que les caractères sexuels sont presque inapparents. Les gynécologues et les pédiatres auraient intérêt à utiliser cette technique capable de révéler très facilement la première activité folliculaire d'une fillette.

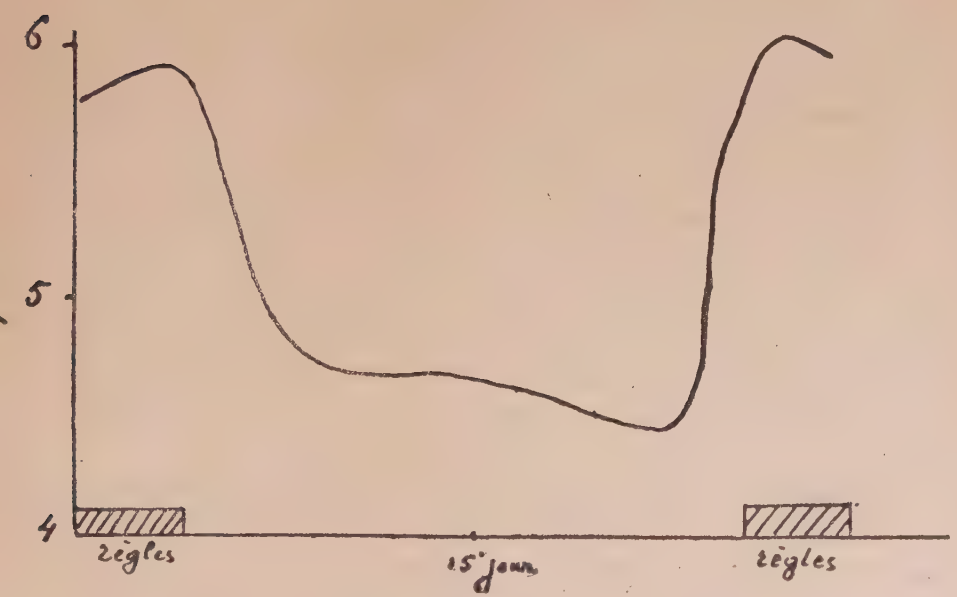
d) *Au cours du cycle chez la femme :*

C'est surtout dans cette partie de ses observations qu'il a pris le plus grand soin d'éliminer la pathologie. Il a rejeté, dans cette étude, toutes les observations où des signes cliniques d'infections génitales étaient décélés, aussi bien, toutes celles concernant des hypo ou des hyperactivités ovariennes, signalées par les pertubations nettes dans la durée du cycle, la durée ou l'abondance des menstruations.

Chappaz nous dit qu'on n'insistera jamais assez sur l'importance de cette précaution sans laquelle tous les résultats se trouvent entachés d'erreurs et conduisent à des interprétations fantaisistes.

1° Le pH vaginal de la femme normale est situé entre 4,2 et 5, entre le troisième jour après la fin des règles et l'avant dernier jour du cycle avec le maximum de fréquence à 4,6 ;

2° Le pH vaginal est sensiblement moins acide la veille des règles et pendant les deux jours qui suivent la fin des règles. La moyenne à ce moment du cycle est 5,4.



Courbe du pH vaginal pendant le cycle de la femme.

Il ne s'agit donc pas de variations très importantes: Cependant, si l'on se rappelle les travaux concernant les dosages de folliculine et de progestérone, nous notons que l'évolution du pH au-dessus de 5 correspond aux périodes signalées comme étant les moins riches en hormones ovariennes.

Le pH vaginal de la femme enceinte est invariablement très acide depuis la début jusqu'à la fin de la grossesse. La fréquence donne pH 4,5.

Nous verrons que toute exception à cette règle est un signe d'infection des voies génitales.

e) *Chez les femmes hypo-ovariennes :*

En clinique, l'hypofonctionnement ovarien, autrement dit la carence partielle, ou presque totale en folliculine, se traduit par un ensemble de symptômes possibles, à savoir :

Le retard de la puberté, la discrétion des caractères sexuels secondaires, taille petite, obésité, système pileux peu développé, seins peu développés, atrophie utérine, atrophie des petites lèvres, absence ou diminution de la libido, cycle prolongé, règles diminuées ou aménorrhées, etc...

La preuve ne peut guère être apportée que par les dosages d'hormones avec les difficultés et les causes d'erreurs que nous connaissons.

Chez les femmes hypo-ovariennes, le pH vaginal subit une modification dans le sens de l'élévation vers la neutralité. Il reste cependant en dehors de toute infection des voies génitales, acide, avec une fréquence moyenne de pH 5,6.

f) *Chez les femmes hyper-ovariennes :*

L'hyperfonctionnement ovarien ne se caractérise pas par un syndrome aussi net que l'hypofonctionnement.

Quelques-uns des symptômes sont communs aux deux états. On a signalé :

L'accentuation des caractères sexuels secondaires ; taille, maigreur, système pileux très développé, seins développés, périodes de fluxion mammaire, crise intermenstruelle, sensation de pesanteur pelvienne, règles abondantes, cycle écourté. La libido serait augmentée, cependant, nous ne partageons pas cet avis et nous avons noté des cas certains de frigidité chez les hyperovariennes. Enfin, l'on aurait un ensemble de cas d'aménorrhée qui feraient partie de ce syndrome. L'aménorrhée par hyperfolliculinémie est bien établie, après les travaux de Cotte, Béclère, Varangot, en particulier.

Le pH vaginal des femmes présentant des signes d'hyperfolliculinémie est toujours très nettement acide. Il est plus acide que chez la femme normale. La fréquence donne une moyenne de 4. Dans quelques observations, il peut être au-dessous de 4.

a) *Observations chez les femmes ovariectomisées :*

Le pH vaginal de la femme castrée est toujours observé au-dessous de 5,5 ; il reste donc, chez les femmes saines, légèrement acide.

b) *Observations chez la femme ménopausée :*

Nous remarquerons que le pH vaginal de la femme ménopausée est hyperacide pendant une période de plusieurs mois, puis, il monte vers la neutralité quand la ménopause est plus reculée. Même chez les femmes âgées, le pH n'est jamais aussi alcalin que chez la fillette avant la prépuberté.

L'ACTION DES HORMONES GÉNITALES SUR LE PH VAGINAL.

Schokaert et Delrue (1936), étudient l'action de la folliculine sur l'acidité ionique du vagin.

Après avoir rappelé que le pH des femmes ovariectomisées et celui des ménopausées est voisin de 7 au lieu de 4,5 environ chez la femme normale, les auteurs recherchent si un rapport de folliculine est susceptible d'influencer le pH vaginal.

Après avoir mesuré le pH vaginal de femmes castrées ou ménopausées, Schockaert et Delrue administrent la folliculine en injections sous-cutanées ou sous forme d'ovules au benzoate d'œstradiol. Ils constatent une augmentation très nette des ions H pendant le traitement. Le pH ainsi modifié retombe petit à petit à son ancienne valeur après cessation du traitement. Les résultats sont identiques chez la femme castrée et chez la femme ménauposée, ce qui démontre que ce phénomène est indépendant des autres organes génitaux : ovaires, utérus, col.

L'expérience de Schockaert et Delrue est absolument démonstrative. Les auteurs pensent en conclusion que c'est à la folliculinémie normale de la femme adulte qu'il faut attribuer la concentration normale en ions H de la sécrétion vaginale.

En 1936, Vincent Hall et Lewis étudient l'action de la folliculine sur le pH vaginal du macaque.

Ils emploient une technique de mesure très précise avec des électrodes en verre, l'animal étant placé pendant l'observation dans une coupe de métal chauffée à 25°.

Cette expérience a été poursuivie sur des fillettes par Lewis.

La sécrétion vaginale avait un pH variant de 7 à 7,2. Après traitement par l'œstrone, les pH devenaient 5,0 à 5,9.

Vincent Hall et Lewis concluent : que les injections de folliculine répétées durant deux semaines chez les macaques ont provoqué une acidification du milieu vaginal dont le pH s'est abaissé de deux unités au moins. Le pH vaginal des fil-

lettes impubères s'est abaissé aussi par un traitement similaire.

Klaften (1936), étudie l'influence de la folliculine sur le pH et la flore des sécrétions vaginales.

Dans cinq cas d'aménorrhée et quatre cas de ménopause, le pH et la flore vaginale changèrent favorablement sous l'influence d'un traitement à la folliculine. Klaften insiste sur l'importance de l'étude du pH des sécrétions vaginales et sur la possibilité d'influencer dans un sens déterminé, et le pH, et la flore bactérienne du vagin.

Juteau étudie l'œstrus chez la jument.

« Au niveau du vagin, la muqueuse est congestionnée, luisante, humide, lubréfiée par un liquide visqueux, transparent; puis, le produit de la sécrétion du vagin devient plus épais, trouble, et donne à la muqueuse qu'il recouvre un aspect terne, grisâtre. Le col est flasque, tombe sur le plancher du bassin, ses plis sont tuméfiés, œdematiés, son canal est ouvert en forme de cratère ou d'anneau et, parfois, trois doigts peuvent y pénétrer.

« Un examen microscopique des sécrétions nous a permis de constater parfois, à cette période, un plus grand nombre de cellules kératinisées, alors que les polynucléaires étaient plus rares.

« Dans tous les cas, nous avons assisté à une augmentation progressive de la valeur du pH vaginal qui, au moment de la ponte ovulaire, atteignait 9 et plus.

« Au cours du postœstrus ou métœstrus, répondant à la formation et à la phase d'état du corps jaune, le pH vaginal redevient faiblement alcalin. Dans le même temps, le col monte, se raffermit; les muqueuses reprennent leur teinte normalement rosée et se montrent de moins en moins riches en mucus. »

Dow et Zuckermann (1939) étudient les variations du pH vaginal chez les macaques rhésus ovariectomisées, et soumises à des traitements par les hormones génitales.

Chaque jour, le pH vaginal de douze singes est déterminé par la méthode électrométrique. Les auteurs constatent que le pH des sécrétions vaginales s'abaisse quand les animaux sont sous l'influence des hormones œstrogènes, et ils précisent que les résultats sont surtout marqués après l'emploi du dioxydiéthylstilbène. Ils observent aussi que le pH monte plus rapidement quand les injections et progestérones suivent immédiatement les injections quotidiennes d'œstrogènes.

Chez les animaux castrés, ils notent aussi que les menstruations provoquées sont précédées d'une ascension du pH. Les doses à employer pour obtenir un résultat sont variables selon les individus et selon la phase pendant laquelle on opère.

Jacob Beilly (1939), dont nous avons déjà étudié le travail relatif aux variations cycliques du pH vaginal chez le rat, expérimente également sur l'action des injections d'œstrogènes.

Chez le rat castré, l'administration d'œstrogènes provoque

des variations identiques à celles constatées normalement durant le cycle, variations caractérisées par l'acidification pendant la kératinisation.

Conclusions du travail personnel de Chappaz.

1° Les femmes hypo-ovariennes traitées par le benzoate d'œstradiol ont un pH vaginal qui varie de 5 à 10 dixièmes dans le sens de l'acidification ;

2° Les fillettes impubères atteintes ou non de vulvo-vaginites dont le pH est toujours neutre ou nettement alcalin (8 et au-dessus), ont rapidement, après un traitement par les éthers de la folliculine, un pH vaginal qui s'acidifie de deux à trois unités.

3° Les femmes ménopausées dont le pH est voisin de la neutralité réagissent plus difficilement que les impubères et les ovariectomisées. Il semble que le récepteur soit moins sensible ; et même avec des doses très élevées, on peut, malaisément, faire descendre le pH vaginal au voisinage de 5 ;

4° Les femmes ovariectomisées dont le pH vaginal est en général au-dessus de 5,5 réagissent à l'administration d'œstrogènes par une acidification très nette de leur sécrétion vaginale, dont le pH peut descendre alors jusqu'au-dessous de 4,5.

5° Une chienne impubère, pesant 3 kg. 500, présente une courbe de pH qui s'infléchit de 6,5 à 5,6 pendant trois jours à la suite d'une injection unique de un milligramme de benzoate d'œstradiol.

6° La même chienne présente une courbe de pH qui s'enfléchit de 6,9 à 5 après des injections massives et répétées, trois fois de progestérone. L'effet produit est de courte durée, soit deux jours ;

7° Une injection unique de un milligramme de benzoate d'œstradiol provoque, chez une femelle de cobaye, une acidification du pH vaginal variant de 7 à 5,5 et persistant pendant environ huit jours.

8° Des injections de propionate de testostérone s'opposant à l'acidification du pH vaginal des femmes hyper-ovariennes. Les rapports fixant l'action antagoniste de l'hormone mâle sur l'effet de l'hormone femelle restent à préciser ;

9° Lorsqu'on abaisse le pH vaginal d'une chienne impubère par l'administration de benzoate d'œstradiol de 6,5 et 5,5, il est possible de faire remonter le pH vaginal à sa valeur initiale 6,5 si l'on administre simultanément, avec les injections de benzoate d'œstradiol, du propionate de testostérone dans le rapport :

Benzoate d'œstradiol	1
Propionate de testostérone	10

Sur la femme :

Il étudie le frottis vaginal quant à son pH avant et après traitement par la folliculine par voie parentérale.

Il ne rappelle que ses expériences effectuées sur des femmes indemnes de tous signes cliniques d'infection. Lorsqu'à l'hypovarie s'ajoute l'infection vaginale, les résultats sont plus accusés encore. L'infection a pour premier effet d'alcaliniser les sécrétions lorsqu'elles ont alors un pH variant de pH 6 à pH 8. A la vérité, les femmes présentant un syndrome d'hypofonctionnement ovarien ont toujours une flore pathogène dans le vagin, mais la démonstration, en dehors des symptômes parfois inapparents, est du domaine du laboratoire seul. L'administration de doses assez élevées de folliculine, variant en général de 10 à 30 milligrammes pendant le cycle, a toujours acidifié légèrement le milieu vaginal.

Le pH vaginal des femmes hypo-ovarienes non infectées, que nos mesures nous ont permis de fixer à la moyenne de 5,6, est toujours modifié à la suite d'administration d'œstrogènes. Des doses variant selon les individus entre 10 et 30 milligrammes administrés en quatre à six semaines, font descendre le pH au-desssous de 5 dans la plupart des cas.

Sur la fillette impubère :

Faisant exception à notre discipline expérimentale, s'imposant de ne conclure que sur des cas cliniquement sains, ses expériences, relatées dans ce chapitre, s'adressent également à des fillettes atteintes de vulvo-vaginite. Elles avaient aussi le but d'appliquer une thérapeutique signalée comme efficace par certains auteurs.

Chez la fillette impubère, saine ou atteinte de vulvo-vaginite, le pH vaginal est toujours voisin de la neutralité ou alcalin. L'administration d'œstrogènes *per os* ou par voie parentérale abaisse rapidement le pH vaginal jusqu'à l'acidité très accusée.

Sur la femme ovariectomisée :

L'administration d'œstrogènes a pour effet d'acidifier très nettement le pH vaginal des femmes ovariectomisées. Des doses assez fortes sont indispensables et l'on peut avancer qu'un total de trente milligrammes de benzoate d'œstradiol en injections sous-cutanées est un minimum indispensable.

Sur la femme ménopausée :

L'administration d'œstrogènes à des femmes ménopausées a pour résultat certain d'abaisser le pH vaginal vers une acidité plus franche.

ACTION DES HORMONES GÉNITALES MALES SUR LE pH VAGINAL.

Expérience sur la femme :

Les recherches ont été effectuées sur des femmes hyperovariennes dont le pH était très acide, au-dessous de 4,5. Ce travail montre que, sur l'effet vaginal de la folliculine, l'hormone mâle antagoniste a une action empêchante comme on pouvait le prévoir.

Il serait intéressant d'étudier plus en détail les rapports folliculine sur testostérone qui permettent les variations du pH vers l'acidité ou vers la neutralité.

Ajoutons cette note de Juteau (Th. M. V.) :

« Dans nos expériences chez la jument, les injections, à doses suffisantes, de substances œstrogènes se sont accompagnées d'alcalinité vaginale marquée. »

Ainsi, l'étude des sécrétions vaginales comporte un grand intérêt. Mais, nous avons vu que, nous adressant au contenu global en sécrétion de la cavité vaginale, les problèmes posés sont très complexes et que l'interprétation des résultats prête souvent à discussion.

COL UTÉRIN

Nous étudierons dans ce chapitre ce qui se rapporte au col utérin : c'est-à-dire au conduit qui relie la cavité utérine à la cavité vaginale ; nous en ferons par ailleurs une description anatomique et histologique.

Dès maintenant, nous désirons prendre position sur un point, et cela à propos de sécrétions dites « cervicales ».

Nous considérons, comme le fait Guillon que :

« La glaire cervicale est constituée par le mucus élaboré dans les glandes endocervicales et *par un liquide séreux sécrété par les voies génitales supérieures.* »

Mais nous considérons que le rôle de ce liquide est fondamental, du moins dans le problème de la fécondation, et nous dirons que la glaire translucide de Séguy et Vimeux doit être considérée comme une sécrétion — au moins cervico-utérine. — Nous donnerons par ailleurs les éléments sur lesquels nous nous appuyons.

Nous exposons dans ce chapitre les différents travaux réalisés sur la sécrétion dite cervicale, en faisant abstraction de notre opinion, nous réservant dans un chapitre spécial de reprendre ces travaux que, à la lumière de notre théorie, nous interprétons.

Nous empruntons à Guillon une partie importante de cet exposé.

NOTIONS D'ANATOMIE

Endocol. — Pour les anatomistes, l'endocol est constitué par le canal creusé à l'intérieur du col utérin qui met en communication la cavité vaginale et la cavité utérine, limité en bas par l'orifice externe ou orifice du museau de tanche, en haut par l'orifice interne ou isthme.

La morphologie générale de l'endocol est différente chez la vierge, la primapare et la multipare.

Si chez la vierge l'orifice externe est circulaire ou légèrement elliptique, de 2 à 3 millimètres de diamètre, chez la primapare, il se présente comme une fente transversale de 3 à 4 millimètres de largeur pour devenir, chez la multipare, un orifice béant,

irrégulier, d'environ 1 cm. 5 dans le sens transversal : entouré de tubercules de dépressions de toutes dimensions.

L'orifice interne ou isthme, dont on sent la résistance lorsque l'on veut le franchir pour pénétrer dans la cavité utérine avec un hystéromètre, est en réalité, comme l'ont démontré les hystérographies, un canal long de 1 centimètre environ ; son diamètre sur les pièces anatomiques oscille autour de 3 millimètres, une sonde de 4 millimètres le franchit en général avec une sensation de résistance vaincue. Par contre, sur les radiographies prises sous pression de 7 millimètres de mercure, son diamètre est en général inférieur à 1 millimètre.

La cavité cervicale est fusiforme, plus large à sa partie médiane qu'à ses extrémités, haute de 25 à 30 millimètres chez la vierge, elle est quelquefois moins longue chez la multipare. Elle est légèrement aplatie dans le sens antéro-postérieur ; ses parois présentent une série de plis inégaux dont l'ensemble constitue l'arbre de vie que l'on peut schématiser ainsi :

Sur les faces antérieures et postérieures, dans leurs deux tiers moyens deux saillies longitudinales dites axe ou colonnes principales dont la largeur peut atteindre la moitié de la cavité. Ces deux colonnes ne sont pas médiales : la postérieure est un peu à gauche, l'antérieure un peu à droite, si bien que lorsque les faces antérieures et postérieures du col sont appliquées l'une contre l'autre les deux axes sont rangés côte à côte, les deux faces s'emboîtent.

De chaque bord des colonnes partent des plis, dits plis palmés qui obliquent, curvilignes, un peu ramifiés, recouvrent le reste de la cavité endocervicale sur les bords latéraux de laquelle ils ont tendance à s'imbriquer. Entre eux apparaissent les orifices glandulaires, plus gros et plus nombreux dans la moitié inférieure.

Les plis palmés ne s'étendent pas à l'isthme que seules remplissent les colonnes cervicales.

HISTOLOGIE

Histologie normale.

L'histologie de l'endocol présente deux parties à étudier :

— *l'épithélium*, qui tapisse la cavité cervicale ou épithélium « canaliculaire » de Regaud ;

— *les glandes*.

1° *Epithélium de revêtement de la cavité cervicale.*

Epithélium muqueux, cylindrique ; cellules en général plus petites que celles des glandes. Présentent une petite bordure muqueuse, mais d'un mucus qui paraît différent de celui des glandes et ne paraît pas être excrété.

Vers l'orifice externe on note plusieurs couches de cellules qui vont en diminuant de nombre au fur et à mesure que l'on se rapproche de l'isthme.

La transition se fait progressivement avec l'épithélium utérin, *le mucus disparaît.*

Il existe par ailleurs des cellules basales à noyaux horizontaux que l'on ne voit pas dans les glandes.

Certains auteurs ont décrit des cils dans l'épithélium du col. Guillon n'en a pas observé.

2° *Les glandes.*

Nombreuses, ramifiées, tubulées, elles sont inégalement réparties et de morphologie différente sur toute la hauteur de la cavité endocervicale. Dans la partie inférieure, elles sont profondes, nombreuses, ramifiées, souvent polycycliques.

En allant vers l'orifice interne elles deviennent moins profondes, plus rares, d'aspect tubulaire, plus voisines du type utérin.

Une coupe transversale du col montre que les glandes sont plus abondantes dans les diamètres obliques, c'est-à-dire à deux heures, quatre heures, huit heures et dix heures.

Elles sont constituées d'un épithélium muqueux unicellulaire. Fortement corable par les réactifs habituels. Le mucus est élaboré sous forme de boules qui peuvent, selon le stade, remplir toute la cellule, repousser le noyau à la base ou n'occuper que la partie superficielle.

Il n'y a pas de couche basale comme dans l'épithélium. Toutefois, le canal excréteur des glandes est tapissé de cellules plus aplaties, à noyau rond, continuant la couche basale de l'épithélium de surface : comme s'il s'agissait d'une invagination de l'épithélium de revêtement.

Modifications histologiques dans le cycle.

Jusqu'au quatorzième jour. — Mise en charge progressive des cellules qui n'arrivent pas toutes à maturation à la même date.

Ceci expliquerait l'existence d'une sécrétion avant la période de glaire filante.

C'est entre le treizième et le quinzième jour que la plupart des cellules vont excréter leur mucus.

C'est par le fond des glandes que commence l'excrétion.

Du quinzième au dix-septième jour, on trouve des flaques de mucus récemment excrété dans la lumière des glandes.

A partir du dix-huitième jour, jusqu'au vingt-quatrième ou vingt-cinquième, les cellules changent d'aspect, deviennent ciliées au moins au début.

Quelques cellules contenant peu de mucus ne l'ont pas excrété, tout au moins complètement, et, d'une façon générale, il est

évident que les processus d'excrétion ne sont pas absolument synchrones dans toutes les glandes ; il y a seulement une période d'excrétion.

A partir du vingt-quatrième ou vingt-cinquième jour, l'activité sécrétoire reprend, les cils disparaissent. Le mucus apparaît à la surface des cellules, mais ne paraît jamais très abondant.

Pendant toute la phase lutéinique, surtout à partir du dix-huitième au vingtième jour, il y a infiltration leucocytaire de la muqueuse et de la périphérie des glandes avec œdème interstitiel du tissus conjonctif. A ce moment, des leucocytes paraissent passer dans le mucus, on en trouve quelques-uns dans la lumière des glandes.

Cas particuliers.

Chez la femme ménopausée :

Epithélium de revêtement et des glandes bas ;

Glandes peu nombreuses et peu ramifiées ;

Les cellules contiennent peu de mucus sur lequel les colorants prennent mal.

Chez l'enfant :

D'après Sjovall, l'aspect serait analogue, la réaction sécrétoire y paraissant plus abondante.

Chez le nouveau-né :

A la naissance, on voit sortir du museau de tanche largement ouvert un ou plusieurs bouchons muqueux. Rapidement, la sécrétion muqueuse se tarit et l'orifice externe du col se referme. L'épithélium canaliculaire et celui des glandes sont très haut ; la lumière des glandes est irrégulière, déformée par de nombreuses excroissances papillaires.

Cette activité proliféatrice et sécrétoire de l'épithélium cervical du nouveau-né dans la première semaine de la vie contraste de façon étonnante avec le calme et l'indifférence des images chez l'enfant plus âgé.

SECRETIONS « CERVICALES »

La glaire cervicale est constituée par le mucus élaboré dans les glandes endocervicales et par un *liquide séreux sécrété par les voies génitales supérieures.*

Cette glaire subit, comme le montrent les premiers en France : Séguy, Simonnet, Vimeux et Brandwein, des variations d'abondance, de filance et de fluidité au cours du cycle menstruel.

Guillon étudie la glaire endocervicale, obtenue par expression des glandes à l'aide des valves du spéculum de Cusco après avoir « mouché » l'orifice externe du col. La première glaire qui s'y présente étant souillée par les sécrétions vaginales.

A. — *Chez la femme adulte* ne présentant aucune lésion de l'appareil génital et réglée normalement ;

— Du sixième au douzième jour du cycle : col fermé, glaire endocervicale peu abondante, très peu filante, transparente.

— A partir du douzième jour, la sécrétion devient plus abondante, plus fluide, filante, pour présenter tous ces caractères au maximum entre le quatorzième et le seizième jour, date à laquelle le col est entr'ouvert ;

— Du seizième au dix-huitième jour, la sécrétion se raréfie, perd sa filance, tandis que le col se referme ;

— Du dix-huitième au vingt-sixième jour, le col restera sec, présentant à peine quelques traces de mucus.

Il est fréquent de voir réapparaître dans les deux jours précédent l'installation des règles une petite glaire transparente et filante qui persiste avec quelques filets de sang au début des règles.

B. — *Chez la femme enceinte ou allaitant.* — La sécrétion cervicale est alors minime, coagulée, d'aspect gélatineux. Plus la grossesse est avancée, plus elle est concrétée, obstruant l'orifice du museau de tanche. L'indice de réfraction est le même que celui observé en période lutéinique.

Les polynucléaires y sont abondants, plus ou moins altérés.

C. — *Chez la jeune fille.* — Elle apparaît avec la puberté.

D. — *Chez la femme ménopausée.* — Elle est habituellement nulle.

Variations cycliques de l'épithélium glandulaire et de sa sécrétion.

1° La charge en mucus des cellules dépend de l'action de la folliculine. La sécrétion cervicale n'est pas un critère d'ovulation mais seulement un test d'action folliculinique, comme l'a montré Moricard.

2° L'excrétion du mucus dans les tubes glandulaires est un phénomène purement mécanique. Lorsque les cellules sont pleines de mucus, c'est-à-dire que l'action folliculinique est à son maximum, elles l'excrètent. Comme le prouve la charge progressive des cellules qui est maxima entre le douzième et le seizième jour.

L'excrétion n'a pas lieu dans toutes les glandes à un instant donné, ni dans une même glande, dans toutes les cellules en même temps.

3° La progestérone inhibe le pouvoir « sécréto-stimulant » de la folliculine sur les cellules glandulaires.

Lorsque au début de la période folliculino-lutéinique les dernières cellules arrivées à leur charge maxima ont excrété leur

mucus, on ne constate plus de glaire à l'orifice externe du col et les cellules ne présentent plus d'activité sécrétoire.

Dans les jours qui précèdent les règles (deux-trois jours), lorsque la progestérone cesse d'être sécrétée, *la mise en charge recommence*. Elle achève celle des cellules dont l'activité avait été inhibée par l'apparition de la progestérone. Nous pensons que c'est l'excrétion de ces cellules arrivant progressivement à maturation *qui est responsable de la petite glaire prémenstruelle* que l'on observe assez souvent.

4° Les polynucléaires existant à l'état normal dans la sécrétion cervicale viennent du col. Nous les avons retrouvés dans le mucus excrété dans la lumière des glandes.

5° Ces polynucléaires sont peu nombreux en période de glaire filante par suite de l'abondance du mucus, il y a une dilution plus grande.

6° Leur abondance en phase lutéinique dépend de deux facteurs : la sécrétion qui est minime, il y a concentration ; la participation du col à l'afflux leucocytaire que l'on note au niveau du corps de l'utérus à la même époque.

Conclusions de Guillon.

1° Les variations de la sécrétion cervicale sont la traduction macroscopique des modifications cytologiques de l'épithélium glandulaire endocervical.

2° La mise en charge des cellules dépend directement de l'action de la folliculine dont la progestérone inhibe le pouvoir « sécréto-stimulant ». Il existe un cycle de la muqueuse endocervicale qui n'est nullement comparable à celui de la muqueuse utérine.

3° Si l'apparition de la glaire filante ne peut pas être considérée comme un test d'ovulation, sa disparition ou sa diminution marquée, contemporaine d'un décalage net de la température au-dessus de 37°, traduit habituellement l'entrée en activité d'un corps jaune qui pourra confirmer l'apparition de glycogène dans l'endomètre, sa persistance dans la deuxième partie du cycle, en dehors de toute séquelle inflammatoire, doit faire soupçonner une absence de sécrétion progestative.

4° La sécrétion du col utérin joue un rôle essentiel dans l'ascension des spermatozoïdes. Il est de toute importance qu'en soient conservés les caractères normaux.

L'endocervicite est une cause importante de stérilité tant par les modifications de la sécrétion cervicale qu'elle entraîne que par les lésions tubaires qui en sont la complication fréquente.

Dans le chapitre réservé à la glaire translucide « utérine », nous nous proposons de faire la critique du très beau travail de Guillon.

Microbiologie de la sécrétion cervicale.

Il n'y aurait pas de germes dans les sécrétions d'un col sain : travaux de Wilt, Stoganoff, Sanchez, Tolédo ;

de Doderlein, dans suites de couches (où il étudie les lochies) ;

de Gochner et von Ott : sur sécrétions cervicales de femmes enceintes ;

Winter et Kaltenbach trouvent des micro-organismes dans sa moitié inférieure.

Il existerait à la partie moyenne du col une zone appelée : « zone dangereuse », par Pozzi ; « zone de sécurité », par Clado, qui est difficilement fréquentée par les microbes.

Etude quantitative.

(E. Viergiver et W. T. Pommérenke.)
Am. J. Ob. Gyn. Sept. 1944.

De la fin de la période menstruelle au huitième ou neuvième jour du cycle, la quantité quotidienne de mucus est d'environ 60 milligrammes. Puis la quantité s'élève considérablement pendant trois ou quatre jours jusqu'à atteindre de 200 à 700 milligrammes. Puis, chute brusque à 60 milligrammes, chiffre stationnaire jusqu'à la fin du cycle.

Pour six des sept cas observés, le maximum de la sécrétion a précédé de deux à trois jours l'ascension thermique ; dans le septième cas les deux phénomènes ont été synchrones.

Composition chimique

Actuellement méconnue.

Kurzrock et Miller pensent qu'à la fraction protéinique du mucus est adjoint un groupe prosthétique composé par l'acide mucoïtine sulfurique.

Schersten apporte un résultat positif : le mucus contiendrait du citrate de Na à une dose double de celle du sérum sanguin correspondant, mais il n'a pas effectué de recherches sur les variations cycliques possibles de teneur en citrate.

Etude physique

Indice réfractométrique du mucus

D'après les travaux publiés en 1942 par Moricard et Vassy, il y a une chute de l'indice de réfraction de la sécrétion cervicale entre le neuvième et le treizième jour qui suivent le début des règles, aux environs de 1936.

Puis, il y a une réascension de l'indice vers le quinzième jour qui précède les règles à venir, avec, semble-t-il, un maximum, environ vingt-deux jours après les règles précédentes et environ cinq à huit jours avant les règles à venir.

Le minimum de l'indice de réfraction semble coïncider avec le maximum de l'action de l'œstradiol.

Le maximum de l'indice de réfraction semble coïncider avec l'équilibre œstradiol-progestérone.

Acidité du mucus endocervical.

1925. — Kraul et Bodnar établissent que le pH du liquide cervical varie, la femme étant enceinte ou non, entre 6,6 et 7,3, la moyenne étant de 6,8.

1927. — Miller et Kurzrok trouvent que le sperme contient une substance de nature probablement fermentaire, qui liquifie le mucus cervical et rend plus aisée la pénétration des spermatozoïdes en longues colonnes à travers le mucus de Kristeller.

D'après leurs mesures, le pH du vagin aurait une valeur de 3,6, celui du sperme de 7,6 et celui du mucus cervical 8,5.

1929. — Meaker et Glaser, après avoir fait des essais préliminaires au tournesol, démontrant que le mucus endocervical « n'était que très rarement acide », pratiquent cent déterminations sur 95 femmes différentes, au moyen d'une méthode colorimétrique. Après deux nettoyages à l'ouate de l'orifice externe du col, ils appliquent, durant cinq minutes, une ventouse sur le col et recueillent les gouttes de mucus dont le pH est ensuite déterminé « in vitro ».

Dans tous les cas, le pH du mucus ainsi recueilli varie entre 8,0 et 9,0, et dans 84 cas, il était supérieur à 8,5. Ils croient que, dans certains cas, l'alcalinité peut être supérieure à 9, puisque l'indicateur ne mesure pas de valeurs supérieures. Ces valeurs qui, d'après ces recherches, semblent remarquablement constantes, ne dépendent ni de l'âge, puisqu'elles sont analogues chez les femmes dont l'âge varie de 19 à 63 ans, ni de la nulliparité ou multiparité, ni du moment du cycle menstruel, ni même du degré d'inflammation ou de la viscosité du mucus cervical.

Selon Dietl, l'alcalinité du mucus cervical diminue durant la phase prémenstruelle et, inversement, elle augmente vers la période intermenstruelle.

En 1932, Hochloff mesure chez cent femmes, parmi lesquelles certaines étaient enceintes, le pH du liquide cervical à diverses phases du cycle au moyen de feuilles indicatrices, soit au rouge phénol pour les valeurs de 7,0 à 8,2. Cet auteur prélève une gouttelette de mucus au moyen d'un petit tampon appliqué légèrement contre le col après nettoyage soigneux. Il trouve toujours un pH variant entre 8 et 9, sans influence aucune ni de la nulli- ou multiparité, ni de la phase du cycle. Il estime que cette mesure n'a aucune valeur diagnostique ou pronostique. Les résultats publiés par cet auteur sont étrangements superposables aux données presque identiques publiées antérieurement

par Meaker et Glaser dont Hochloff ne cite toutefois pas les travaux.

En 1933, enfin, Séguy et Vimeux disent que le « mucus cervical est toujours alcalin ». Le mucus prélevé par aspiration après nettoyage de l'orifice externe leur donne les chiffres ci-dessous, obtenus par mesures colorimétriques, après agitation et dissociation dans un peu d'eau neutre : les valeurs trouvées chez les quatre femmes dont ils citent l'observation est de 7,1, 7,1, 7,4, 7,3 ; chez les femmes présentant des pertes purulentes, les trois valeurs signalées sont 7,5, 8,0, 7,9.

Le déterminations publiées jusqu'ici n'ont fait que confirmer par des techniques plus modernes ce que Marion Sims écrivait déjà en 1866.

« The vagina and the canal of the cervix cach. secretes a mucus peculiar to itself. That of the vagina is acid, that of the cervix very slightly alcaline. »

A part quelques exceptions citées par Meaker et Glaser, tous les auteurs admettent que le mucus endocervico-utérin est franchement et régulièrement alcalin.

Il ne semble pas y avoir de grandes variations du pH cervical au cours de l'intervalle intermenstruel. Il n'y a pas, en effet, de différence systématique pour des mesures faites au hasard, à n'importe quel moment du cycle menstruel.

Pour Schockaert et Delrue des mesures faites sur des femmes chez lesquelles l'appareil reproducteur est en état de fonctionner ;

— femmes d'âges divers chez lesquelles il n'y a aucune raison de croire qu'elles étaient stériles : aucune cause connue de stérilité, cycle menstruel régulier, aucun signe d'affection endocrinienne et surtout aucun symptôme d'inflammation cervicale, ayant eu des grossesses antérieures ;

— âge variant de 22 à 53 ans.

Les chiffres varient de 5,9 à 7,4 se groupant plus nombreux autour de 6,5.

Il est permis de considérer la limite de 6,0 comme l'acidité normale maxima du mucus exocervical. Cette valeur est plus basse que celle admise jusqu'à présent, et qui correspond à une mesure d'un mélange de sécrétions.

L'explication de la variabilité des chiffres trouvés, suivant laquelle les pluripares à col déchiré ou déchiqueté ont une acidité de sécrétions plus élevée par la pénétration plus aisée du liquide vaginal acide dans la cavité cervicale, tandis que les nullipares, à col punctiforme, ne sont pas exposées à cette contamination, ne rallie pas leur suffrage. (Chiffres à l'appui, chez les multipares, ils ont trouvé 7,2 et 7,4 ; chez les nullipares 5,9 et 6,3.)

En terminant, rapportons ce que dit Palmer dans sa communication au 10e congrès de gynécologie (Lyon, 27-29 mai 1946),

à propos du pH du mucus cervical dont il étudie la valeur comme un des test cervicaux de l'ovulation :

« Pierra (1940) d'une part, Lamar, Sthettles et Delfs (1940), ont décrit une alcalinité accrue du mucus endo-cervical pendant la phase intermenstruelle de glaire filante ; les chiffres donnés par Pierra (6,8 à 7,6) semblent indiquer qu'il ne s'agissait pas de la glaire endocervicale proprement dite ; en effet, Guillon, sur nos malades, a toujours trouvé un pH de la glaire endocervicale supérieur à 7,8, et n'a pas constaté de variation de ce pH au cours du cycle.

« Par contre, le pH de la glaire orificielle présente des variations cycliques souvent évidentes, mais qui résultent, très probablement, du fait que cette glaire orificielle est un mélange en proportion variable de sécrétions cervicales et vaginales.

« La sécrétion filante, abondante de l'intermenstrum, est généralement nettement alcaline ; au contraire, la sécrétion très peu abondante de la phase lutéale est le plus souvent nettement acide ; d'une façon plus générale, une glaire exocervicale peu abondante est presque toujours acide. »

Conclusions.

Au cours de cet exposé réservé au col utérin et aux sécrétions qui apparaissent dans sa lumière, on a pu constater les nombreuses divergences et souvent même les contradictions dans les résultats rapportés par les auteurs.

Nous pensons qu'il faut en chercher l'explication dans le manque de précision et d'analyse des sécrétions étudiées.

CORPS UTÉRIN

Nous n'envisagerons, dans ce chapitre, que l'étude histologique de la muqueuse utérine, de ses variations au cours du cycle et de quelques états bien définis.

La question a fait l'objet de très nombreux travaux et nous n'en ferons pas l'historique.

On trouvera au chapitre de la bibliographie les titres des principaux ouvrages récents qu'il suffit de consulter.

UTÉRUS

Nous n'étudierons que la muqueuse du point de vue histologique. Nous empruntons la description au professeur Ducuing.

RAPPEL ANATOMIQUE DE LA MUQUEUSE UTÉRINE NORMALE (1)

A. — Aspect macroscopique.

Quand nous examinons à l'œil nu ou à la loupe la muqueuse d'un utérus normal fraîchement enlevé, nous constatons qu'elle est *un peu plus épaisse au niveau des cornes qu'au niveau du corps* mais ne dépasse à aucun moment du cycle génital l'épaisseur de 4 à 5 millimètres et ne présente jamais de végétations.

B. — Aspect microscopique.

La muqueuse utérine est en perpétuelle transformation pendant la période d'activité génitale, la description que nous allons donner pour le moment correspond à une vue schématique d'ensemble. C'est à Schroeder qu'on doit toujours revenir pour étudier la muqueuse utérine et son évolution car, comme le fait remarquer Cotte, « sa description, faite d'après l'examen de plus de cinq cents cas suivis jour par jour, a été confirmée par tous les travaux contemporains ».

1. Le fibro-myome utérin., Pr Ducuing (1946).

Il existe deux couches dans la muqueuse utérine : la couche basale et la couche fonctionnelle, qui ne se distinguent qu'entre la puberté et la ménopause.

a) *La couche basale :*

En contact avec le myomètre, elle a, d'après Schroeder, 1 millimètre à 1 mm. 5 d'épaisseur. Il est difficile de préciser sa limite supérieure qui se confond avec la couche fonctionnelle : sa limite inférieure est irrégulière car les glandes s'enfoncent plus ou mons dans le myomètre. *Elle ne prend aucune part aux modifications du cycle endométrial.* Elle est constituée par *un stroma* renfermant de nombreuses cellules fusiformes et étoilées qui possèdent un gros noyau, par *des culs-de-sac glandulaires*, des artères, quelques amas lymphoïdes, enfin par un grillage précollagène sur lequel nous reviendrons. L'ensemble constitue un tissu *relativement solide et faisant corps avec le muscle utérin.*

b) *La couche fonctionnelle :*

Son épaisseur varie suivant le moment du cycle, de 0 mm. 5 à 3 mm. 7 (Schroeder). Elle est recouverte par une assise de cellules épithéliales prismatiques ou ciliées. Elle renferme *des glandes* qui, à l'état de repos, sont droites, très légèrement spiralées, quelquefois bifurquées et s'ouvrent obliquement dans la cavité utérine. L'épithélium glandulaire est formé d'une assise de cellules prismatiques régulières ; le noyau occupe la partie profonde de la cellule. Entre les glandes se trouve le *chorion cytogène*, tissu conjonctif bien particulier, riche en cellules jeunes « à très haute potentialité » (Courrier) qui peuvent se charger d'enclaves pendant la grossesse. Le chorion renferme encore des vaisseaux de forme et de structure spéciales, un grillage précollagène, des nerfs et du tissu lymphoïde. L'ensemble constitue une *superstructure peu solide* qui se renouvelle chaque mois.

C. — Modifications de la muqueuse au cours du cycle génital.

Ces modifications consttiuent les *différentes phases du cycle endométrial.*

Il existe, d'après Schroeder, *quatre périodes dans le cycle :* desquamation, cicatrisation, prolifération, sécrétion. Ces quatre périodes sont « couvertes » par les deux phases hormonales que nous étudierons plus loin : phase folliculinique et folliculino-lutéinique. La première couvre les périodes de desquamation, de cicatrisation et de prolifération ; la deuxième couvre la période de sécrétion. La desquamation correspond aux règles et n'existe que chez la femme et chez les primates ; dans les autres espèces, le cycle se déroule sans menstrues, l'hyperplasie folli-

culino-lutéinique est suivie d'une régression rapide des structures édifiées s'il n'y a pas eu fécondation et le cycle recommence.

1° *Période de desquamation* (deux ou trois premiers jours du cycle) :

La muqueuse épaisse œdémateuse, fragile, infiltrée de suffusions sanguines dans presque toute son épaisseur, à l'exception de la couche basale, « subit » une désintégration brutale et rapide facilitée par l'absence de charpente conjonctive sérieuse dans le chorion..., seule la partie profonde de la muqueuse, peu œdémateuse, non hémorragique, à vaisseaux plus solides, résiste à cette destruction (Dubreuil). On discute sur le point précis où se produit le « déchaussement », mais on admet, en général, qu'il se fait à la limite de la couche fonctionnelle et de la couche basale. L'endomètre est bientôt réduit à une mince couche contenant quelques glandes irrégulières, à lumière largement ouverte et soutenant des fragments de chorion incomplètement détachés. *On dirait que la muqueuse a été curetée.* Dans la partie superficielle du chorion basal il existe encore un peu d'œdème, quelques hématies et des petites lacunes de sang ; à la jonction myo-endométriale, on peut trouver quelques nodules lymphoïdes.

2° *Période de cicatrisation ou de régénération* (troisième et quatrième jours) :

En peu de temps, la surface abrasée se cicatrise par glissement et légère prolifération des éléments épithéliaux. Les glandes sont régulières, leur lumière est étroite, l'épithélium est cylindrique, régulier et sans multiplication cellulaire. La muqueuse est au minimum de son épaisseur.

3° *Période de prolifération* (cinquième au quatorzième jours) :

La muqueuse s'épaissit rapidement (3 ou 4 mm.) mais n'atteint pas complètement ses dimensions définitives. *Les glandes s'allongent*, primitivement *droites*, *elles deviennent onduleuses et légèrement spiralées*, car leur accroissement est de beaucoup plus rapide que l'augmentation du chorion en épaisseur. Les cellules glandulaires sont hautes et étroites, tassées, sombres ; les noyaux sont à des hauteurs différentes mais généralement basaux ; il y a de nombreuses cinèses. Le pôle apical est souvent cilié ; il est en dôme lorsque les cils sont agglutinés. L'appareil de Golgi, semblable à un écheveau, est entre le noyau et la lumière glandulaire. Il n'y a pas de glycogène. Le *chorion cytogène est œdémateux*, ses cellules propres se multiplient (nombreuses mitoses) ; il existe une infiltration de cellules émigrées. Ces processus ne s'arrêteront qu'à la fin du cycle. Les vaisseaux néoformés, abondants, sont réduits à un endothélium. Ils commencent leur transformation artériolaire et leur enroulement spiroïde.

4° *Période de sécrétion* (quatorzième au vingt-huitième jours) :

Les premières manifestations sécrétoires consistent dans l'apparition d'une *zone claire à la base des cellules épithéliales* des glandes, d'abord au niveau du col de ces dernières, puis plus bas, mais jamais dans leur partie profonde. *Ce sont des amas de glycogène* qui refoulent les noyaux vers la lumière glandulaire. On constate, en outre, une diminution du nombre de mitoses, un épaississement et un allongement des cellules qui peuvent se disposer sur plusieurs rangs. Les amas de glycogène émigrent bientôt vers la partie haute de la cellule pour être finalement expulsés. On les retrouve dans la lumière glandulaire en même temps que de la mucine qui ne se voit jamais dans la cellule elle-même. L'appareil de Gogy devient plus large et plus gros mais reste à la même place.

Vers le vingtième jour, les glandes, de plus en plus sinueuses, s'enroulent en spirale sur elles-mêmes, surtout au niveau de la couche moyenne de l'endomètre, elles repoussent les cellules du chorion vers la partie supérieure de la muqueuse. L'hyperplasie glandulaire, l'augmentation et le chevauchement des cellules supportées par des plis rentrants de la vitrée dans lesquels s'engagent des fibres de réticuline, donnent les *aspects typiques* « en épine », « en dents de scie » (R. Moricard). Jamais on ne constate de formations glandulaires kystiques. Le chorion superficiel présente de nombreuses mitoses cellulaires, il est œdémateux en certains points et les cellules deviennent rameuses par étirement. Là où il n'y a pas d'œdème, les cellules sont tassées, on constate entre elles des globules blancs. La trame du chorion, presque inexistante, est faite de précollagène. Les vaisseaux néoformés sont de plus en plus nombreux, gorgés de sang, toujours réduits à un endothélium dans la partie superficielle de la muqueuse, mais déjà en voie de transformation artériolaire ; ils n'ajoutent rien à la solidité de la muqueuse hyperplasiée. La partie basale de la muqueuse est peu modifiée. A ce moment, l'endomètre, au maximum de son épaisseur et de sa sécrétion, paraît divisé en *trois couches :* la couche supérieure ou *compacte*, essentiellement constituée par des cellules choriales très denses ; la couche moyenne ou *spongieuse*, essentiellement constituée par des glandes tortueuses et par quelques cellules ; la couche inférieure ou *basale*, formée par des culs-de-sac glandulaires et un chorion ne participant pas aux modifications cycliques. Cet aspect tourmenté a souvent fait porter le diagnostic *d'endométrie hyperplasique, alors qu'il s'agit d'un état normal* .

A la fin de la période de sécrétion, du vingt-cinquième au vingt-huitième jours, les cellules glandulaires déchargées de leurs enclaves se rétractent : la lumière des glandes est tout à fait irrégulière, les artérioles terminent leur enroulement en spirales. Les cellules de la couche compacte du chorion deviennent de plus en plus œdémateuses, prennent une forme polygonale et

ressemblent à des cellules déciduales. Il ne s'agit, en réalité, que d'une apparence, car ce qui caractérise le tissu décidual, qui ne se voit qu'au cours de la grossesse, c'est la présence de glycogène dont nous ne trouvons pas de trace ici. On constate bientôt une *congestion intense de la muqueuse, une infiltration leucocytaire importante, un infarcissement local par des globules rouges*, des signes de dégénérescence de la partie superficielle des tubes glandulaires qui laissent prévoir l'élimination d'une superstructure muqueuse épaisse et fragile, à l'occasion de la prochaine menstruation, au vingt-huitième jour après le début des règles précédentes.

Muqueuses hyperplasiques

Hyperplasie par exagération du processus glandulo-sécrétoire normal, d'après Moulonguet, rapporté par Ducuing.

En gros, la muqueuse est spongieuse ; il y a dilatation et prolifération des glandes.

Dans le détail, les glandes tiennent la plus grande place dans l'hyperplasie : on voit leurs contours sinueux, en dents de scie ; c'est un aspect très caractéristique. Il faut remarquer ce fait essentiel que nulle part les épithéliums ne sont anormaux, ils ont exactement leur colorabilité et leur sécrétion normales. Il y a surcharge lipidique des cellules glandulaires, il y a des glandes enclavées, le stroma est gorgé de suc. Il peut exister une réaction déciduale typique... Ces aspects histologiques permettent de comparer, terme par terme, l'hyperplasie muqueuse utérine et les phases évolutives normales de prémenstruation et de nidation. L'hyperplasie muqueuse reproduit tous les traits de ces états normaux, mais elle les exagère et aboutit ainsi à la construction d'une couche démesurément épaisse.

Hyperplasie glandulo-kystique

Décrite par Schroeder ; c'est la muqueuse en « Swiss cheese » de Novak.

Voici la description qu'en donne Varangot : « L'aspect des glandes surtout est très particulier et leur disposition tout à fait désordonnée ; par endroits, on ne voit que des cavités kystiques dilatées ; ailleurs, les glandes paraissent s'enfoncer dans le muscle de façon très irrégulière ; il en résulte des ébauches d'adénomyose... Outre l'irrégularité de leur répartition et de leur contour, les glandes présentent des modifications de leur épithélium... Dans les glandes kystiques, l'épithélium est bas et cubique... Beaucoup de tubes glandulaires possèdent un épithélium multistratifié à hautes cellules cylindriques, à cytoplasme turgescent, à noyau très chromophile. Les mitoses y sont très nombreuses et l'on trouve parfois, à l'intérieur des cavités, de véritables proliférations papillaires. Dans d'autres cas, l'atypie

cellulaire devient très marquée. Le stroma participe au processus hyperplasique, les vaisseaux sont volumineux, on en rencontre dans toute l'épaisseur de l'endomètre. Dans cette hyperplasie, on ne trouve généralement pas de glycogène dans les glandes utérines, l'activité sécrétoire de l'épithélium est des plus rédutes. Rien ne rappelle l'aspect de la muqueuse à sa phase lutéinique. »

D'après F. Moricard, « l'ensemble de ces faits permet de conclure que ces aspects histologiques sont bien liés à une surcharge folliculinique sans qu'on puisse préciser si cette surcharge est liée à la masse d'hormone agissante ou à la durée de l'action hormonale, ou des deux à la fois ».

Hypoplasie, d'après Moricard

Elles sont surtout caractérisées par une disparition de l'œdème normal du chorion qui prend un aspect extrêmement dense et très cellulaire. La prolifération des éléments épithéliaux est faible et les mitoses sont rares ou absentes. Les tubes glandulaires ont un diamètre qui est généralement peu élevé, mais reste au voisinage de 70 μ.

Par comparaison avec les aspects observés dans l'atrophie secondaire à la castration où il y a une différence notable, le diamètre transversal des tubes glandulaires peut être ici de l'ordre de 40 μ. On peut considérer que ces images de condensation des éléments du chorion traduisent une diminution de l'action folliculinique ou un trouble de réceptivité.

LES PLAQUES HORMONO-SENSITIVO-GENITALES.

Généralités.

Dans cette première partie, nous avons rapporté en particulier l'étude de la muqueuse des voies génitales de la femme.

Nous avons vu que les modifications histologiques sont en relation directe avec les variations du taux des hormones dans les humeurs, variations périodiques et cycliques, et bien que la menstruation constitue le point zéro de tous ces phénomènes, la période capitale et dont l'étude est d'un intérêt majeur, est celle de l'ovulation.

Toutes les recherches actuelles tendent à préciser l'existence de fait de cette ovulation et son moment précis.

Cependant, les dosages hormonaux, l'examen des coupes histologiques, etc..., ne rendent compte que du taux de la folliculine, de la progestérone, etc... L'action de la progestérone est actuellement considéré comme un bon élément de preuve en faveur de l'ovulation, sous réserve qu'il peut exister un corps jaune en activité, sans qu'il y ait eu ovulation.

La réponse structurale des voies génitales aux incitations hormonales permet de constituer des tests et elle est fonction

de la « réceptivité » des « sensibles ». (Ces sensibles ont été bien étudiées par Coujard dans sa thèse de sciences naturelles.)

Mécanisme de l'action des hormones.

Par quel mécanisme l'action hormonale va-t-elle s'exercer sur les éléments tissulaires de l'appareil génital ?

On peut invoquer deux processus :

Soit une action directe de la structure physico-chimique des humeurs sur les tissus qu'elles baignent et qui, du fait de leur rôle, ont une sensibilité élective aux hormones génitales.

Soit une action s'exerçant par l'intermédiaire d'éléments transformant l' « influx » hormonal en processus trophique.

Dans sa thèse de Sciences Nat., Coujard y voit le rôle électif du système sympathique par des éléments particuliers qu'il nomme les cellules interstitielles, il en précise même la répartition et, notamment, nous dit que :

« Les coupes longitudinales montrent que le réseau des cellules interstitielles et le plexus lui-même sont plus denses au niveau du col que vers les parties hautes de l'utérus ou vers les parties basses du vagin.

« Avec la densification juxta-cervicale des cellules ganglionnaires, tout ce dispositif correspond bien au mode de réaction de l'utérus aux hormones, qui montre certainement un maximum cervical, véritable « nœud » cervical d'où l'action se propage en haut et en bas.

« Abondance du système d'innervation de la muqueuse aussi important au moins que l'innervation du muscle. Si nous comprenons bien que cette dernière est *essentiellement motrice*, on saisit mal la raison d'être d'un plexus muqueux si abondant, s'il n'est en relation avec la trophicité. Les processus sécrétoires sont très réduits dans les glandes et sont, d'ailleurs, de déterminisme hormonal. Ce qui se passe essentiellement, ce sont les phénomènes de croissance hormonale. »

Pour nous, nous concevons l'existence d'éléments particuliers, mais nous ne préjugeons nullement ni de leur structure, ni de leur aspect, et nous proposons de les appeler les « plaques sensitivo-hormono-génitales » pour traduire leur rôle ; ces éléments uni ou pluricellulaires à action trophique, constituant des « transformateurs situés entre les hormones et les éléments constitutifs de tout l'appareil génital. »

Répartition des plaques.

Nous admettons leur présence à tous les étages de l'appareil génital femelle, voies génitales, seins, etc...

Dans l'utérus, nous en voyons disséminés dans le myomètre, la basale de l'endomètre, de la muqueuse, des trompes, du col, etc...

Comment fonctionneraient-elles?

Considérons-les, à priori, comme des éléments cellulaires.

Prenons-les à l'état « zéro » de repos. Nous savons que le pH cellulaire paraît se présenter comme une sorte de constante à peu près identique dans un même type histologique de cellule, envisagée dans le même état fonctionnel, et au repos, nous sommes au point iso-électrique, point singulier en ce que toutes les propriétés physiques y passent par un minimum.

Dans beaucoup de phénomènes physiologiques, le point iso-électrique des constituants cellulaires est susceptible de subir des variations plus ou moins considérable et de s'écarter du pH.

En outre du pH, le potentiel d'oxydo- réduction joue un rôle considérable dans les équilibres des constituants cellulaires, et toute la physico-chimie des réactions humorales est fondée sur des troubles de stabilité de certains complexes colloïdaux; le problème physico-chimique revient à chercher quelles sont les causes qui ont amené la perte de la stabilité physiologique.

Or, on peut, pour une part, considérer comme responsable la teneur en hormone du milieu intérieur, et, d'autre part, les modifications physico-chimiques aux niveaux des terminaisons nerveuses.

Sans analyser le détail du mécanisme de l'action trophique des hormones, nous pouvons considérer que, suivant les conditions physiologiques, le protoplasma paraît pouvoir passer de façon plus ou moins reversible de l'état gel à l'état sol ou perdre partiellement l'état d'isocolloïde.

Si ces états ne rendent pas exactement compte de l'action trophique de la cellule, ils peuvent au moins nous aider à imaginer cette action.

En considérant qu'à un état correspond une action particulière de la cellule, celle-ci s'exprimant peut-être en modifiant électivement les caractéristiques physiques (pH, rH) du milieu ambiant ou des éléments voisins.

Par exemple au niveau de l'endomètre.

Sous l'influence de la folliculine, il y a développement glandulaire. etc...

Sous l'influence de la progestérone, stabilisation de ce phénomène et apparition de la sécrétion glycogénique.

Interprétation des troubles de la réceptivité.

— Un même état folliculinique se traduit-il toujours par le même aspect de l'endomètre?

— L'existence d'un corps jaune et la sécrétion de progestérone donne-t-elle toujours la même structure histologique caractéristique?

Nous devons bien dire que non; en effet, si la réponse des sensibles est le plus souvent normale, dans certains cas, elle peut être troublée, soit exagérée, soit diminuée ou même nulle.

Ces troubles de la réceptivité peuvent être dus à des lésions

des éléments histologiques ou des plaques ; pour ces dernières, on peut envisager, soit un trouble de leur sensibilité à l'incitation hormonale, soit un trouble de la réponse.

— Comment interpréter ces phénomènes à l'aide des plaques ?

La sensibilité existe vis-à-vis des hormones agissant séparément ou combinées successivement ou conjointement. Tous ces phénomènes sont bien vérifiés expérimentalement et peuvent nous permettre de mieux comprendre les troubles.

Il faut considérer que les accidents peuvent être généraux, régionaux, ou locaux.

Généraux :

Ils sont imputables à un défaut de maturité et de bon fonctionnement dans la totalité du système régulateur (plaques). Ces phénomènes sont le plus souvent dus à des perturbations de la sécrétion des hormones hypophysaires n'ayant pas rendu les plaques aptes à un bon fonctionnement.

Régionaux :

Les plaques d'une « sensible » sont seules lésées ; au niveau de l'endomètre par exemple, mais dans ce cas, nous pensons que ces troubles succèdent dans une première série de cas à une lésion de plaques par un trouble local primitif. Dans une deuxième série, après une période de fonctionnement normal, des troubles des sécrétions hormonales s'adressant à une région particulièrement sensible provoquent des lésions difficilement réversibles.

Ces troubles de la réceptivité peuvent être dus à des lésions des « sensibles » ou des plaques ; et pour ces dernières, on peut envisager soit un trouble de leur réceptivité à l'incitation hormonale, soit un trouble de la réponse.

Par exemple, dans le cas où il n'y a pas action progestinique régulatrice, il y a une hyperplasie glandulo-kystique.

Au moment de la chute brutale de la folliculine, à la fin du cycle, il peut n'y avoir pas une réversibilité complète, et l'arrêt du processus trophique ne sera pas suivi d'un retour à l'état zéro ; au cycle suivant, le départ du processus trophique ne se fera pas dans les mêmes conditions.

Si les troubles de la sécrétion hormonale disparaissent, ces lésions peuvent s'amender progressivement avec retour à la normale.

A propos de ces troubles régionaux, envisageons le mécanisme de la menstruation :

Menstruation : au niveau de la basale :

Les plaques enregistrent subitement une chute conjuguée de la folliculinémie et du taux de progestérone (la variation de ce dernier facteur peut manquer en l'absence de corps progestatinique : cycles alutéaux suivis de menstruation).

Les phénomènes physico-chimiques qui se produisent alors

au niveau de la plaque rétablissent celle-ci dans son état initial de repos.

Les phénomènes vitaux qu'elle entretenait, prolifération et nutrition par action sur les éléments vasculaires cessent.

Il y a nécrose locale.

Or, nous pouvons imaginer que la sensibilité de ces plaques n'est pas la même en tous les points de l'endomètre :

— Retard de la partie isthmique par rapport aux cornes dans le développement (Moricard), ou inversement (Coujard) ;

— Et il en sera de même pour la nécrose et la desquamation : ce qui coïncide avec les observations de Marker.

On comprend, d'après ce qui vient d'être dit, ce que peut être l'explication des ménorragies, des métrorragies et même des aménorrhées hyper ou hypo-folliculiniques.

Accidents locaux :

Quelques plaques sont seules lésées, et leur disfonctionnement pourrait donner l'explication de la formation des fibromyomes. La plaque, par un état inversible, poursuivant une action trophique continue.

Ces notions sont le résultat de nos recherches expérimentales et bibliographiques, leur évidence nous est apparue depuis de longs mois, et notre conviction a été renforcée par l'approbation que nous avons trouvée auprès de nos maîtres et de nos collaborateurs.

— Quelles peuvent être les réactions des plaques avec les caractéristiques physiques du milieu génital interstitiel : pH, rH ?

Deux questions se posent :

1° L'état hormonal se traduit-il par des modifications du pH et du rH qui agissent directement sur le pouvoir trophique des plaques ?

2° L'état hormonal agit-il chimiquement par sa structure sur les plaques dont la réponse trophique sur les glandes en particulier et leur état secrétoire et sur l'œdème local, provoque des modifications des caractéristiques chimico-physiques du milieu ?

En faveur de cette dernière éventualité, notons le fait :

— Que les sécrétions glandulaires ont un pH différent et complémentaire de protoplasma des cellules sécrétantes ;

— Qu'au niveau du col et du corps les sécrétions à un même moment sont différentes bien que l'état hormonal des humeurs soit le même, et ceci nous explique peut-être le « tonus » différent de ces deux parties pourtant voisines de l'appareil génital.

Nous ne voulons pas poursuivre plus longuement cette étude à présent, mais si elle est sujette à bien des critiques, nous pensons cependant qu'elle permet de mieux mettre en évidence : l'intérêt majeur de la connaissance du pH et du rH dans l'étude de la physiologie des voies génitales de la femme.

TROMPES DE FALLOPE

Les travaux de Dubreuil, parus récemment, représentent actuellement une mise au point très précise de la question.

L'EPITHELIUM DE LA MUQUEUSE TUBAIRE ET SES MODIFICATIONS CYCLIQUES

L'épithélium de la muqueuse est unistratifié, ou pseudo-stratifié, les noyaux se situant à différentes hauteurs ; les cellules sont cubiques, sphériques ou prismatiques suivant les points ; elles forment une couche superficielle interne, continue qui s'étend depuis les franges du pavillon jusqu'à l'ostium utérin, revêtant la surface de la couronne marginale, comme celle des plis et des franges. La couche épithéliale se raccorde d'une part à l'épithélium endothéliforme du péritoine, d'autre part à l'épithélium de surface cubique ou prismatique de l'utérus. Reposant sur la vitrée du chorion tubaire, il représente, dans son ensemble, un diverticule de l'épithélium cœlomique qui se prolonge jusqu'à l'extérieur par l'utérus et le vagin. Après de nombreux travaux de valeur inégale l'accord s'est fait pour le considérer comme cilié ou non cilié, suivant les points considérés. En réalité, cet épithélium subit des varations cycliques, différentes suivant les espèces, qui modifient sensiblement sa constitution, et l'on comprend les divergences des descriptions qui visent soit une espèce, soit une période particulère du cycle.

A titre d'xemple, citons quelques faits : Moreaux (1910-13) a fait une étude très soignée de l'épithélium tubaire de la lapine durant diverses périodes du cycle œstral. Au moment de l'ovulation et dans les jours qui suivent, il existe une transformation totale des cellules ciliées en cellules sécrétantes très développées. Or, on sait que l'œuf de cet animal, au cours de son passage dans l'oviducte, s'entoure d'une épaisse couche d'albumen, *la membrane* zonale, qui se dépose en couches concentriques autour de la zone pellucide. Rien de semblable n'existe chez la femme et la plupart des mammifères. La notion d'un cycle morphologique de l'épithélium tubaire est bien établie, mais elle ne saurait être trransposée telle quelle dans toutes les espèces.

Par contre, il paraît se passer des faits analogues chez la truie, où le cycle est décrit par Spack (1923) : Dans l' « intervalle » : cellules cubiques ciliées, au repos, dans la *période de préovulation;* congestion tubaire, chute des cils, cellules hautes avec masses diffuses de préproduit de sécrétion dans la zone apicale ; *fin du rut :* follicules rompus, excrétion du produit en boules dans la lumière ; *période de début du corps jaune :* cellules hautes, plus de sécrétion, régénération des cils, vestiges de produit dans la lumière ; *période d'état du corps jaune :* cellules ciliées, au repos, mais expulsion de cellules en dégénérescence.

Spack suppose que le produit de sécrétion forme une membrane zonale autour de l'œuf de la truie, comme autour de celle de la lapine. Le cycle peut se résumer ainsi : repos cilié, phase sécrétoire durant le préœstrus, phase excrétoire durant l'œstrus, phase d'expulsion cellulaire et retour au repos cilié durant le métœstrus.

Courrier (1921), avait signalé l'expulsion de cellules non dégénérées de l'épithélium tubaire chez la femme, la brebis, la chèvre, la truie, la lapine, l'écureuil, le cobaye et la souris, phénomène déjà vu par Argaud (1921) chez les ovidés et interprété par cet auteur comme une sécrétion holomérocrine. Le phénomène est donc très général, et il en sera tenu compte dans l'espèce humaine.

Courrier note l'accroissement et la division amitotique de certaines cellules avant l'expulsion, provoquant le tassement des éléments épithéliaux et le rejet, qui peut être intense à certains moment, de certains d'entre eux. Les éléments expulsés seraient vivants, phagocytaires et joueraient un rôle de défense vis-à-vis de produits nocifs remontant vers la cavité péritonéale.

Un autre cas curieux est celui de la chauve-souris. Chez ces animaux, l'insémination à lieu à l'automne (Pagenstecher, Van Beneden, Beneke, Eimer, etc...), comme chez le chevreuil (Bischoff), tandis que la ponte ovulaire et la fécondation ont lieu au printemps. Le sperme séjourne pendant l'hiver dans un utérus dilaté, retenu par un bouchon épithélial vaginal (Grosser). Durant leur séjour dans la cavité utérine, les spermatozoïdes sont entretenus par une sécrétion utérine spéciale. On les voit même appliquée en rangs serrés contre l'épithélium, la tête tournée contre le pôle apical des cellules épithéliales. Or, le même phénomène peut se produire occasionellement dans l'oviducte (Courrier 1921), tandis que les spermatozoïdes qui ont atteint la poche ovarienne, fermée chez les animaux, sont en dégérescence, ou en phagocytose ; ceux qui sont dans la trompe concervent leur vitalité. Il y a donc des phénomènes sécrétoires de l'épithélium tubaire comme chez la lapine, mais d'un ordre différent ; dans un cas, il s'agit de la préparation d'un liquide nourricier pour les spermatozoïdes, dans l'autre cas c'est en vue de la sécrétion de la membrane zonale de l'œuf :

ni les temps ni les modes ne sont semblables, et l'on voit qu'il ne faut inférer d'une espèce à l'autre qu'avec prudence et en connaissance de cause.

Il est donc nécessaire de l'étudier successivement au point de vue statique et au point de vue dynamique : poser et étudier les éléments constituants et les faire jouer ensuite suivant les phases du cycle menstruel, puisque c'est le plus couramment employé chez la femme.

Les descriptions ne manquent pas ; parmi celles qui présentent un certain intérêt, on peut citer les travaux de : Nagel (1906), Nicolas (1891), Popoff (1893), Voinot (1900) chez la femme, complétées chez les mammifères par ceux de Frommel (1885), Bouin et Limon (1900), Gage (1904), Kuhn (1906), Gianelli (1907), Merletti (1907), Cuzzi (1887), Grusdew (1897) Argaud (1921), Courrier (1920-21), Baron (1923), Halzbach, Lunari, Moreaux (1910-13).

Schaffer a catalogué les variétés cellulaires, il décrit chez la femme : 1° des cellules ciliées ; 2° des cellules non ciliées ; 3° des formes de passage d'une variété à l'autre ; 4° des cellules en bâtonnet ou en cheville. Il est bien certain qu'il s'agit de formes évolutives d'une même espèce cellulaire et non pas de lignées cellulaires différentes.

Les cellules ciliées sont prismatiques ou cubiques suivant les points, le plus souvent étroites et hautes, les noyaux sont ovoïdes, habituellement allongés, un peu plus près du pôle basal que du pôle apical (ils s'étagent à des hauteurs un peu différentes). Le caractère majeur est la présence sur le pôle apical d'une bordure ciliée complète et régulière de six à sept microns de hauteur. D'après la description de Walter, chaque cil s'implante sur un double nodule basal en forme d'haltère, et ces nodules, tous alignés à la même hauteur, dessinent, à fort grossissement, une double ligne qui marque le pôle apical. Les racines intracytoplasmiques des cils ne sont pas visibles. Il existe un centrosome ou un diplosome et un chondriome réduit. Le mouvement ciliaire, vu par de nombreux auteurs, est la fonction majeure de ces cellules et le courant liquide provoqué va du pavillon vers l'utérus.

Les cellules sans cils, sont sphéroïdes ou ovoïdes, à grosses extrémités dirigées vers la surface ou la profondeur, le pôle apical fait une légère saillie dans la lumière, elles sont intercalées, isolées en groupes de deux ou trois, entre les précédentes. Walter (1929) les décrit avec une bordure apicale striée ou en brosse, assez basse (2 microns) ; il est difficile de dire s'il s'agit de cils très fins et courts ou d'une bordure en brosse comme celle des tubes contournés du rein, mais l'aspect est très différent de celui des cils véritables. Cette bordure n'est visible qu'avec des fixations cytologiques très exactes. En outre, un petit flagelle très fin, rarement double, s'insère sur un centrosome superficiel et fait saillie excentriquement au-dessus du pôle

apical, analogue aux flagelles décrits par Zimmermann dans de nombreuses cellules. Le protoplasma est grossièrement grenu et clair ; on n'y met en évidence aucun produit de sécrétion. Il me semble que de telles cellules peuvent avoir une fonction de résorption plutôt que de sécrétion, la bordure en brosse serait un indice favorable pour cette interprétation. Comme il ne s'agit dans mon idée que d'une résorption liquide, la preuve cytologique est encore impossible. Contentons-nous de remarquer que les preuves de la sécrétion, d'ordinaire faciles à saisir, ne l'ont pas été dans ce cas.

Les formes de transition sont considérées comme des formes d'involution des cellules ciliées par Schridde, qui s'élève contre l'idée de Schaffer, Linari, Gianelli, qui en font plutôt des cellules sécrétantes. On y note la diminution de la longueur des cils, leur agglutination et leur transformation en une couche de surface grossièrement granuleuse. L'apparition de granules dans le cytoplasma peut faire supposer l'existence d'un processus sécrétoire, d'ailleurs discret dans l'ensemble ; mais il est difficile de se faire une opinion nette sur la signification de ces éléments.

Les cellules en bâtonnet ou en cheville (Stäbchen ou Stiftzellen) sont de forme un peu irrégulière, leur caractère majeur est de faire une forte saillie au-dessus des autres cellules, allongées et laminées par la pression des cellules voisines, quelques-unes sont déjà à moitié dégagées de l'épithélium ; elles sont habituellement étroites, hautes et renflées du côté du pôle apical qui loge le noyau ; dans d'autres cas, ce pôle est déformé et rabattu sur l'épithélium. Vues par Frommel chez la chatte (en période de chaleurs), elles ont été signalées chez la lapine par Courrier (1921) et par Spack chez la truie (1923). Schaffer et Schride les considèrent avec raison comme des *cellules en expulsion ;* je les ai rencontrées très abondantes à certains moments du cycle chez la femme et l'accord paraît complet sur leur apparition au moment de la menstruation.

On a donc acquis la notion que l'épithélium tubaire est polymorphe et que les cellules changent d'aspect et de fonction au cours de leur existence ; après un certain nombre de cycles, elles sont successivement expulsées et remplacées par des éléments cubiques ou polyédriques de petite taille qui se rencontrent fréquemment contre la vitrée, entre les pieds d'insertion des autres cellules. Toutefois, les cinèses sont rares et peut-être faut-il admettre une division amitotique signalée par Courrier dans les grosses cellules sans cils.

Il m'a paru que, quelle que soit la phase du cycle, chez la femme, on trouve soit sur les plis, soit sur les tranges, soit sur la couronne marginale de la muqueuse des plages de cellules ciliées et des plages de cellules non ciliées, avec un mélange en quantité variable de cellules de transition, ou de cellules en expulsion.

Les modifications de l'épithélium tubaire, en rapport avec les diverses phases du cycle ont été étudiées par Troscher, Snyder, Westman, Cahnen, Scaglione, Novak, Everett, Tietze confirmant l'existence d'un rapport entre l'état de l'épithélium et la phase du cycle œstral ou menstruel, fait acquis par les travaux de Courrier, Spack, Moreaux chez les divers animaux. Schroder a rapporté ces modications dans son article du traité de V. Mollendorff.

Au début du cycle menstruel, il existe des plages à cellules ciliées et d'autres plages à cellules non ciliées. Dans les premières, les cellules sont étroites et hautes, à cytoplasma colorable, d'autres ont une forme ovoïde et un cytoplasma clair ; quelques cellules à pôle apical saillant se voient de place en place. Je ne crois pas que toutes ces cellules en bâtonnet soient destinées à l'expulsion, car celles qui devaient tomber sont déjà parties ; celles qui persistent doivent reprendre leur place normale dans l'épithélium.

Dans la seconde semaine du cycle, les cellules sont presque toutes prismatiques, hautes et ciliées, il n'existe que de rares cellules sans cils, sauf dans les plages non ciliées, elles ont toujours une forme ovoïde et un cytoplasma clair. Les cellules en bâtonnet ont disparu de la figure générale.

Dans la troisième semaine, c'est-à-dire immédiatement après l'ovulation, les grosses cellules claires et arrondies augmentent de nombre, dépourvues de cils et déparées par de petits groupes de cellules étroites et ciliées, on voit d'ailleurs tous les intermédiaires entre ces deux variétés cellulaires.

Dans la quatrième semaine qui précède la menstruation, l'épithélium miminue de hauteur, un grand nombre de garnitures ciliaires sont tombées ou en dégénérescence. Les cellules en bâtonnet sont de plus en plus nombreuses et quelques-unes font une forte saillie dans la lumière, l'élément est sur le point d'être expulsé et histolysé dans la lumière. A la fin de la période menstruelle le type primitif, abondamment cilié, réapparaît.

L'accord est à peu près fait entre les auteurs sur les points suivants : *les garnitures ciliaires sont à leur maximum juste avant, pendant et peu après l'ovulation*, ensuite surviennent surtout les cellules ovoïdes peu ou mal ciliées (sécrétantes ou absorbantes) ; enfin, au moment de la menstruation, il y a expulsion d'un certain nombre de cellules, dans un épithélium bas et à formes cellulaires irrégulières, peu ou pas ciliées. Ces phénomènes sont sous la dépendance des hormones sexuelles et de leur équilibre, si souvent troublé chez les femmes qui ont subi l'hystérectomie et dont on peut examiner les trompes.

Mon impression est que tout n'est pas parfaitement connu sur cette question. La coexistence permanente de plages ciliées et non ciliées que révèle l'examen de toutes les prépations, est un problème non éclairci. Il faut se demander si, en dehors des modifications locales, dans les lieux arbitrairement choisis,

il n'y a pas une évolution régionale des éléments épithéliaux, plages par plages, portant sur plusieurs cycles, comme pour les lobules de la glande mammaire au repos, durant la période d'activité génitale.

Que doit-on penser du prétendu rôle sécrétoire de l'épithélium tubaire? La plupart des auteurs estiment que les grosses cellules claires sont sécrétantes. *La sécrétion intracellulaire serait de nature lipoïdique* (Scheyer, Iwata, Butomo) ; *elle se produit au moment de l'ovulation*, sauf pour Scheyer, qui la voit continue.

Il y aurait également une imprégnation glycogénique de cellules ciliées (Iwata, Jakolev, d'après Schroder). Iwata aurait trouvé de fins granulés de glycogène autour du noyau et à la base de cellules ciliées, il en aurait trouvé également dans les muscles tubaires, mais aucun dans les cellules dites sécrétantes. Il y a un fait fondamental; c'est qu'on ne trouve jamais ni précipité ni coagulum dans la lumière d'une trompe saine ; c'est que le produit sécrété est entièrement soluble ou qu'il n'existe pas. La faiblesse des preuves en faveur d'une sécrétion m'incline à penser que ce phénomène n'existe pas au niveau de l'épithélium tubaire, sauf chez certains animaux (lapin, truie) où il est facile à déceler. Je pense que les cellules non ciliées, bien décrites par Schaffer et étudiées par Walter, pourvues, suivant ce dernier, d'une bordure en brosse, sont plutôt des cellules absorbantes, et que l'absorption aurait pour but l'exhaustion de la sérosité péritonéale qui remplit la lumière tubaire, avec les lymphatiques des franges et des plis comme voie d'exode principale. Mais dès à présent, l'épithélium tubaire, polymorphe, me semble constitué par les cellules suivantes :

1° Cellules ciliées, généralement prismatiques, à cils nombreux, droits et longs ;

2° Cellules non ciliées à bordure en brosse, résorbantes et absorbantes ;

3° Cellules intercalaires étroites et longues, formes intermédiaires ;

4° Cellules en expulsion, qui paraissent à demi-dégénérées.

Les deux premières variétés cellulaires sont fonctionnelles (fonction ciliaire et fonction d'absorption), les deux dernières ne sont que des stades transitoires et non fonctionnels. Ceci ne change rien aux modifications cycliques de l'épithélium, mais élimine, jusqu'à preuve du contraire, le rôle sécrétoire dont le but n'est pas clairement étudié, puisque l'œuf des mammifères ne subit aucun accroissement dans sa substance propre au cours de son transit dans la trompe (durée probable du transit : trois jours, stade Morula à l'extrémité utérine de l'oviducte). Il en va tout autrement dans l'utérus, où l'œuf libre séjourne, s'accroît en volume et devient blastocyste avant de se fixer vers

le neuvième jour, si l'on admet comme valables les faits observés par Corner chez les primates. Mais le stade sécrétoire de la muqueuse utérine, pourvue de glandes, est plus qu'évident, tandis que rien ne le démontre expressément dans la trompe.

Les modifications cycliques de la paroi tubaire.

Je ne fais que rappeler pour mémoire que la muqueuse tubaire subit des modifications cycliques qui ont été signalées. Donc cette partie de la trompe paraît influencée par les hormones ovariennes. De même les périodes de congestion, d'hyperhémie de la trompe au moment de l'ovulation, si nettes chez certains animaux, doivent exister chez la femme, sous les mêmes influences que les modifications semblables qui se produisent dans tout le tractus génital. Ces phénomènes congestifs peuvent passer inaperçus ou, au contraire, s'accompagner de douleurs bien connues des gynécologues. L'exaltation de la sensibilité et l'apparition de la douleur dans les points hyperhémiés sont des phénomènes d'observation courante et j'en ai dit quelques mots jadis (Leçon inaugurale. *Gaz. hebd. des Sc. med. de Bordeaux*, n° 11, 13 mars 1921, et *C. R. Soc. de Biol.*, t. 83, n° 56, p. 1555, décembre 1920), mais ce sont des phénomènes qui rentrent dans la petite pathologie génitale.

Les autres constituants de la paroi tubaire ne paraissent pas sensiblement influencés par les phases du cycle œstral. Seules, les modifications de la contractilité ont été bien étudiées avec leurs conséquences sur le transit de l'œuf, auxquelles j'ajoute les conséquences, déjà signalées, sur l'accélération de la circulation veineuse et lymphatique.

DEUXIEME PARTIE

Intervention de l'état colloïdal dans les phénomènes biologiques.

I. Protoplasme cellulaire :

a) *Composition.*
b) *Structure.*
c) p*H des tissus,* p*H intérieur cellulaire.*

II. Propriétés électriques des granules colloïdaux.

III. Substances protéiques :

a) *Quelle est l'origine de la charge des granules?*
b) *La charge des particules et la stabilité des suspensions.*
c) *Propriété du point iso-électrique.*
d) *Double couche de Helmholtz.*
e) *Charge des valences de la paroi.*
f) *Conclusions.*

Position privilégiée des ions hydrogènes. Importance particulière de la mesure de leur concentration. Mesure.

I. Base et théorie de la détermination colorimétrique du pH :

a) *Solutions de* p*H connues.*
b) *Indicateurs principaux de la série proposée par Clark, Lubs et Cohen.*

II. Méthode électrométrique :

a) *Appareil de mesure de force électromotrice.*
b) *Electrode à la quinhydrone.*
1. Théorie.
2. Avantages.
3. Inconvénients.

c) *Electrode d'antimoine.*

1. Quelques propriétés chimiques de l'antimoine et de certains composés antimonieux.
2. Electrode d'antimoine.

d) *Electrode de verre.*

Notions élémentaires sur le rH.

I. Généralités.

II. Technique électrométrique.

III. Les caractéristiques quantitatives des systèmes oxydo-réducteurs :

a) *L'échelle des potentiels.*
b) *Les échelles du rH.*

IV. La pile a oxygène - les systèmes oxydants.

V. Relations entre potentiel d'oxydo-réduction ; rH et pH.

Techniques de mesures du pH déjà utilisées en gynécologie.

I. Techniques colorimétriques :

a) *Les papiers réactifs.*
1. Technique.
2. Préparation.
b) *Crayons réactifs.*
c) *Méthode des gouttes.*

II. Techniques électrométriques :

a) *Electrode à la quinhydrone.*

Méthode personnelle de mesure du pH. Mesure du rH.

I. Généralités.

II. Electrodes utilisées :

a) *Théorie.*
1. De quoi est fonction V_A.
2. De quoi est fonction V_B.
b) *Introduction de l'électrode de référence au calomel.*
1. Utilisons l'électrode A.
2. Utilisons l'électrode B.
c) *Introduction de l'électrode à la quinhydrone.*

III. Techniques des mesures en gynécologie :

a) *Mise en place des électrodes.*

1. Mesures faites au niveau du vagin.
2. Mesures faites au niveau du col et de la cavité utérine.

b) *Description des électrodes et du porte-électrodes.*

c) *Conclusions sur cette technique.*

d) *Technique colorimétrique personnelle.*

Intervention de l'état colloïdal dans les phénomènes biologiques.

L'importance biologique de l'état colloïdal est considérable en ce que toute une série de constituants des cellules des organismes se présentent sous cet état, dont la généralité est telle qu'il applique sa marque à tous les phénomènes fondamentaux de la vie.

I. — Protoplasme cellulaire.

a) *Composition :*

Le protoplasme cellulaire est, comme l'on sait, un système compliqué dans lequel rentrent, avec des importances diverses, au moins six ordres de constituants fondamentaux : des protides (nucléoprotéides, albumines, globulines), des glucides de termes élevés (glycogènes), des lipoïdes (cholestérine et lécithine), des graisses, des électrolytes à petits poids moléculaires (chlorure de sodium) et surtout de l'eau.

De ces divers constituants, les uns sont nécessairement cristalloïdes, les autres sont colloïdaux : il y a donc à prévoir d'une part, des associations ou des complexes entre les colloïdes, et d'autre part, des combinaisons entre les colloïdes et les cristalloïdes. Les colloïdes sont représentés par des protides et les hydrates de carbone du type des glycogènes ; les lipoïdes sont en général à l'état d'émulsions, associés ou incorporés aux colloïdes protéiques.

Se superposant à ces associations physico-chimiques, interviennent, en outre, les différenciations anatomiques ; on sait que plusieurs phases doivent être distinguées, et qu'on trouve inclus dans un cytoplasme fondamental qui est lui-même un complexe, diverses hétérogénéités phasiques des granulations, des mitochondries, un vacuome, etc...

b) *Structure :*

Le protoplasme paraît pouvoir, suivant les conditions physiologiques passer de façon plus ou moins réversible, de l'état de gel à l'état de sol, ou perdre partiellement l'état d'isocolloïde.

Dans les constituants colloïdaux du protoplasme, la part évidemment la plus importante revient à des colloïdes du type électrolytique comme les protides, qui sont en même temps des ampholytes. Il est par conséquent facile de prévoir que les propriétés fondamentales de la cellule vont être dominées par deux données, dont l'une sera le pH des liquides intra-cellulaires et l'autre le point iso-électrique de ses constituants. Le pH intérieur cellulaire est normalement situé dans un voisinage plus ou moins proche du point iso-électrique, c'est-à-dire assez près du minimum des diverses propriétés physico-chimiques.

Dans beaucoup de phénomènes pathologiques et même physiologiques, le point iso-électrique des constituants cellulaires est susceptible de subir des variations plus ou moins considérables et de s'écarter du pH.

En outre du pH, le potentiel d'oxydo-réduction, et probablement aussi la « massivité » des sels neutres jouent un rôle considérable dans les équilibres des constituants cellulaires.

L'organisme de l'être supérieur est un mécanisme extrêmement délicat dont les équilibres, d'une sensibilité exquise, reposent tout entiers sur le jeu d'inter-réactions humorales, hormones, anticorps qui sont les grands régulateurs de la coordination organique profonde.

Les caractères sexuels secondaires, la défense contre les antigènes étrangers et toutes ces fonctions d'une diversité incomparable qui réalisent des mécanismes de régulation et d'équilibration d'un ensemble infiniment délicat reposent entièrement sur des propriétés physico-chimiques du milieu humoral et, dans la majeure partie des cas, sur les particularités de la physico-chimie colloïdale.

Toute la physico-chimie des réactions humorales est fondée sur des troubles de stabilité de certains complexes colloïdaux, et le problème physico-chimique revient à chercher quelles sont les causes qui ont amené la perte de stabilité physiologique.

Dans tous ces phénomènes, les colloïdes en jeu étant du type des colloïdes électrolytiques, la notion de leur point iso-électrique prendra une importance considérable.

c) pH *des tissus*, pH *intérieur cellulaire* :

Etant donné l'importance considérable du pH pour le fonctionnement des mécanismes physiologiques, il serait d'un gros intérêt de connaître le pH existant à l'intérieur des cellules, mais cette opération soulève des difficultés techniques considérables.

Autant qu'on peut en juger jusqu'à présent, le pH intra-cellulaire est, d'une façon générale, le plus souvent du côté acide de la neutralité, très voisine de celle-ci dans les cellules animales.

Le pH cellulaire paraît se présenter comme une sorte de constante à peu près identique dans un même type histologique

de cellule, envisagée dans le même état fonctionnel et avec une indépendance relative de l'espèce.

D'après un petit nombre de cas connus, le noyau aurait au contraire un pH un peu plus élevé que le protoplasme (Reiss).

Le pH cellulaire paraît varier en général avec de très petits écarts dans certaines circonstances physiologiques ou pathologiques : division cellulaire, asphyxie, sécrétion. A ce point de vue, la cellule tend à prendre une réaction compensatrice de son produit sécréteur.

II. — Propriétés électriques des granules colloidaux.

En milieu aqueux : *Glycogène* = colloïde négatif, c'est-à-dire que, mis dans un champ électrique, les granules se transportent vers l'anode ; ils sont porteurs de charges négatives.

Mucine = colloïde positif.

L'ordre de grandeur de la vitesse de transport et même le sens de celui-ci (et par conséquent, dans ce cas, le signe du granule) peuvent être influencés par le milieu extérieur.

En milieu aqueux, un rôle considérable est joué par les ions d'électrolytes existant dans le liquide (Hardy), et en particulier par le pH :

— pour les suspensoïdes métalliques, c'est surtout l'ordre de grandeur de la charge qui peut changer, tendant vers zéro, à l'un des bouts de l'échelle des pH ;

— pour les émulsoïdes, il y a souvent un point nul dans l'échelle des pH, des deux côtés duquel le signe est inversé et la charge croît en valeur absolue au fur et à mesur qu'on s'en éloigne. C'est le point dit iso-électrique.

Ce point est dit iso-électrique, parce que dans la réaction pour laquelle il se produit, les granules sont inertes au point de vue électrique et ne se transportent ni vers l'anode ni vers la cathode.

Les milieux qui nous intéressent dans notre étude sont des émulsoïdes qui vont répondre au type d'ampholyte et possèdent un point iso-électrique.

Notons aussi que, si l'on change la nature de l'excipient, on constate que la constante diélectrique de celui-ci intervient, et peut amener un changement de sens de transport suivant la règle de Cohen qui dit : « Lorsque deux substances sont en contact, celle qui a la plus forte constante diélectrique est positive par rapport à l'autre. » Un granule à constante diélectrique comprise entre celle de l'eau (K = 80) et celle de l'essence térébenthine (K = 2,3) aura des chances d'être négatif dans le premier milieu et positif dans le second.

III. — Substances protéiques.

a) *Quelle est l'origine de la charge des granules ?*

Suivant la théorie du colloïde électrolytique, certains types de granules colloïdaux se comportent indubitablement comme des électrolytes capables de se dissocier en deux sortes d'ions, dont l'un est représenté par le granule colloïdal lui-même jouant le rôle d'une grosse molécule, et l'autre par de petits ions usuels : H+, Na—, Cl—, etc...

Ces colloïdes électrolytiques subissent la dissociation électrolytique comme une molécule quelconque, et la charge qu'ils portent est simplement celle des valences chimiques libérées (96.500 coulombs par valence-gramme) ; pour de tels corps, la cataphorèse est une véritable électrolyse, dans laquelle le granule colloïdal se comporte, suivant les cas, comme un anion ou un cathion. Le type de tels colloïdes est représenté par des matières colorantes comme le rouge congo ; les matières protéiques rentrent le plus souvent dans ce groupe.

On peut avec des colloïdes de cette sorte raisonner d'après des méthodes touchant à la chimie, suivant la théorie de répartition des ions :

Dans certains cas, où les granules sont constitués par un liquide non unicellulaire d'excipient et où on a affaire au contact de deux substances liquides distinctes, il peut apparaître une charge d'une autre nature, qui dérive d'une répartition inégale de certains ions dans les deux liquides, par un processus analogue à celui d'une pile de concentration ; il existe un phénomène équivalent pour des granules de substances protéiques envisagées comme de petits éléments de gel. Cette charge de répartition d'ions peut d'ailleurs coexister avec une charge d'absorption qui n'a pas forcément la même valeur.

b) *La charge des particules et la stabilité des suspensions :*

Les particules mises en suspension dans une solution contenant des électrolytes portent des charges électriques.

Leurs charges donnent à ces particules deux caractères particuliers : le premier est *de se transporter dans un champ électrique* (cataphorèse) ; le deuxième est *de former une suspension stable.*

Ce phénomène de stabilité est créé *principalement par la répulsion électro-statique qui existe entre les charges de même signe portées par les particules voisines.* La répulsion est d'autant plus forte que le carré de la distance entre les particules est plus petit ; de sorte que chaque particule est entourée d'une sorte de zone de protection répulsive, dans laquelle ne peuvent pas pénétrer les particules voisines.

La stabilité dépendant des charges électriques, *nous modifierons la stabilité toutes les fois que nous toucherons à l'inté-*

grité des charges et que nous altérerons celles-ci par un procédé quelconque. Effectivement, l'expérience montre qu'on peut neutraliser partiellement ou totalement les charges portées par une particule, en introduisant dans la solution et en amenant au contact de cette particule un électrolyte capable de fournir des ions de signe inverse ; dans une certaine mesure, les ions se neutraliseront chacun à chacun, et la particule sera, suivant les quantités, d'abord partiellement, puis totalement déchargée.

Exemple : C'est ainsi que si nous avons des particules qui ont absorbé des ions OH — et qui sont chargées négativement, l'introduction dans la solution d'un acide, c'est-à-dire l'augmentation de la concentration des ions H +, sera capable de détruire la charge d'ions OH — des particules ; en faisant cette neutralisation d'une façon progressive et par conséquent en diminuant lentement le pH nous allons d'abord diminuer la répulsion électrostatique entre les différentes particules ; brusquement, au-dessous d'une certaine valeur de la charge (potentiel critique), la stabilité de la suspension changera : les différentes particules, au lieu de se repousser, vont venir, au contraire, se coller les unes aux autres, s'agglutiner en formant un amas floconneux.

C'est qu'en effet, en diminuant peu à peu les dimensions de la zone de répulsion électrostatique autour de la particule, nous avons permis aux particules d'arriver assez près les unes des autres pour que les forces d'attraction moléculaire (comme la cohésion) qui sont extrêmement intenses, mais ne sont efficaces qu'à toute petite distance.

Ce moment où l'instabilité de la suspension est réalisée ne correspond pas à l'annulation totale de la charge des particules, mais ces particules ont encore un résidu de charge du même signe que leur charge initiale ; et le point iso-électrique est le point où on a neutralisé entièrement la charge des particules.

Si on continue à introduire l'acide, c'est-à-dire des ions H +, on verra la solution reprendre une stabilité nouvelle, avec une charge de signe opposé à celui de la charge initiale.

La décharge de la particule produite avec des ions H + peut se produire avec également des ions Na +, Cl +, etc..., et par ailleurs, les ions polyvalents seront plus actifs que des ions monovalents.

Les suspensions de particules biologiques, comme les hématies, les spermatozoïdes, les bactéries, etc..., jouissent des propriétés dont nous venons de parler. « Elles sont toutes chargées dans leur milieu naturel. »

La majorité des particules biologiques dans le milieu pH voisin de la neutralité sont chargés négativement et se transportent vers le pôle + ; les particules positives sont rares.

La position de la zone de floculation (que l'on appelle bande

de floculation) et le pH caractéristique du point iso-électrique qui y forme le maximum sont spécifiques de chaque espèce de particule...

c) *Propriétés du point iso-électrique :*

Le point iso-électrique des protides est le point singulier en ce que toutes les propriétés physiques y passent par un minimum.

Ainsi le gonflement d'un gel de gélatine en présence de solutions de pH divers est minimum au point iso-électrique et croît des deux côtés de celui-ci.

Il en est de même :

— de la viscosité des solutions ;
— de leur pression osmotique ;
— de leur conductivité électrique.

Quelle que soit la propriété envisagée, elle croît des deux côtés de point iso-électrique et passe par un maximum, d'une part vers pH : 3, et d'autre part, aux environs de pH : 10.

d) *Double couche de Helmholtz. — Intervention des électrolytes :*

L'existence d'une différence de potentiel au contact de deux corps dans l'effet de Volta a conduit à la représentation suivant laquelle la discontinuité entre les deux corps est bordée de chaque côté par une mince couche de charges électriques de signes inverses ; cette couche double bordant la discontinuité se comporte comme la charge des armatures d'un condensateur dont la discontinuité serait le diélectrique.

Dans le cas où l'un des corps en contact est une solution d'électrolyte, c'est l'un des ions qui va venir constituer la portion de la couche double bordant la discontinuité du côté de l'électrolyte. Il va s'ensuivre, comme nous l'avons déjà vu, une sélection et une répartition d'ions par veines successives, la première couche liquide au voisinage de la couche double ayant par différence un signe inverse de la couche limite ; la couche suivante au delà étant, au contraire, plus riche dans l'autre sens mais déjà moins importante, et ainsi de suite jusqu'à ce que l'on passe par atténuation progressive à la répartition statistiquement homogène des ions dans le sein du liquide.

Les électrolytes étant, suivant la classification de Volta, de deux espèces constituées, par exemple, par deux solutions contenant des ions et représentant des phases différentes (ou à la rigueur deux phases identiques séparées par une membrane infiniment mince), nous allons voir, outre le phénomène de la *double couche* et ses répercussions électrostatiques juxtaposées, *une différence de potentiel qui va s'établir entre les profondeurs des deux liquides*, considérés dans leur ensemble homogène

au point de vue de la répartition de leurs ions, et du fait que les ions communs ne seront pas en même concentration dans les deux milieux.

Le partage des ions entre les deux liquides pourra être commandé par des causes diverses, solubilité si ce sont des phases distinctes, intervention de colloïdes électrolytiques, et équilibre de Donnan si on a simplement deux compartiments de la même phase séparée par une membrane.

e) *Charges des valences de la paroi :*

L'interface entre deux substances peut enfin posséder des charges d'une autre origine, dérivant *des charges de valence des molécules de la paroi*. Ce phénomène se relie à l'adsorption et aux combinaisons chimiques. Si l'on envisage le rôle des valences secondaires dans ce phénomène, il peut se confondre à la limite avec un effet Volta (si l'on met en contact deux substances, il apparaît au niveau de la discontinuité une différence de potentiel qui dépend de la nature des corps en contact et non de leur forme) ; le mécanisme électronique qu'il met en jeu correspond, en effet, à ce qu'on obtiendrait par la schématisation de la double couche de Helmholtz.

Cela revient à considérer que les molécules ou les atomes de la paroi sont susceptibles d'acquérir la dissociation dans certaines circonstances. La chose tombe sous le sens quand on a affaire à une paroi formée de colloïdes électrolytiques, et nous ramène au problème connu.

Conclusions.

Pour donner une conclusion aux notions sommaires de physico-chimie que nous avons développées, nous voudrions insister sur l'importance de tels phénomènes dans les bases physiques de la constitution de la vie.

Pour bien comprendre, du point de vue physico-chimique, le comportement des phénomènes biologiques, il faut se rendre compte qu'ils sont la résultante d'un certain nombre de grandes forces, appelées à jouer dans un milieu ayant des caractères bien particuliers.

Les grandes forces sont : *Les forces osmotiques*, qui vont dériver du nombre de molécules de cristalloïdes, apparues dans les solutions comme suite de l'existence d'électrolytes dissociables, c'est-à-dire de valences chimiques non neutralisées, forces qui se ramènent à des actions électromotrices apparues dans des solutions différentes ; *les forces de surface*, mises en jeu par des discontinuités de phase, et sur lesquelles vont jouer les phénomènes de cohésion, de tension superficielle, de charges électriques, potentiel de membrane, etc..., enfin *de perméabilité et de répartition d'éléments*. Forces électriques et forces

de surface sont intimement liées à des problèmes de valence, et à des phénomènes intéressant la structure profonde des molécules.

Toutes ces forces, et en particulier celles qui doivent naître des réactions chimiques diverses de l'organisme, sont appelées à jouer, non pas en milieu de solutions vraies, mais *au sein d'un état colloïdal*, ce qui leur donne des caractères extrêmement particuliers : *Dans tous ces phénomènes, à côté des propriétés des solutions, il est impossible de faire abstraction des propriétés des structures*, c'est-à-dire de l'existence de systèmes figurés, qu'ils soient de l'ordre des dimensions ultra-microscopiques, microscopiques, ou macroscopiques, lesquels vont commander l'ordre de grandeur et la nature des phénomènes de surface. C'est l'interférence de ces actions dans lesquelles, les forces ne sont jamais indépendantes des structures qui donne aux phénomènes biologiques leur diversité et leur labilité.

Position privilégiée des ions hydrogène. Importance particulière de la mesure de leur concentration.

D'où vient que ce soient précisément les ions hydrogène et leur concentration qui jouent un si grand rôle ? Pour quelle raison profonde les ions hydrogène ont-ils, entre tous les autres ions une place aussi éminente ?

Il est normal de rechercher la raison de cette importance dans le fait que la constitution de l'ion hydrogène est extrêmement différente de celle des autres ions. D'après le modèle atomique de Rutherford, un ion hydrogène n'est autre chose qu'un atome d'hydrogène privé de son électron ; l'ion hydrogène est donc identique à la quantité élémentaire d'électricité positive que l'on nomme proton. Il est ainsi plus simple que les autres ions, atomes ou molécules, vis-à-vis desquels cette simplicité le place, sans nul doute, dans une position particulière. Mais un examen plus approfondi, dont l'exactitude est établie par toute une série de recherches chimiques et physiques, montre qu'un proton ne saurait exister en solution et que nous avons jusqu'ici nommé l'ion hydrogène pour nous conformer au vocabulaire chimique habituel, est en réalité un ion hydrogène hydraté qu'il faut nommer ion hydroxonium. Sa formule est : $H_3O = (H + H_2O)$.

On peut se représenter dans de nombreux cas, le mécanisme de l'influence du pH par la répercussion de la concentration des ions hydrogènes sur l'état d'équilibre des solutions, car tous les équilibres représentés par des équations dans lesquelles entre l'ion H dépendent du pH.

Ajoutons que les solutions de protéine sont douées de pouvoirs rotatoires, c'est-à-dire qu'elles font tourner le plan de vibration de la lumière polarisée. Or, le pH, par l'intermédiaire de son influence sur les équilibres, exerce une action *indirecte* sur la rotation optique.

Tous les équilibres dans l'équation desquels entrent des ions hydrogènes dépendent du pH.

Or, les équilibres sont extraordinairement nombreux et d'une importance pratique énorme. Le pH de détermination aisée est une mesure ; or, suivant l'expression de Clark, un index de la position effective des équilibres en question.

L'influence de la concentration des ions H sur ces équilibres n'est comparable, en importance pratique, qu'à l'influence de la température sur la plupart des équilibres.

Disons aussi qu'il existe d'autres équilibres dont l'importance pratique semble croître de façon considérable ; ce sont les équilibres dans l'équation desquels figurent des électrons et que l'on nomme équilibres d'oxydo-réduction ou équilibres Redox.

En particulier, les équlibres entre les métaux ou les électrodes à gaz et les ions correspondants sont des équilibres Redox.

Travail de Haugaard et Johnson.

C. R. travail Lab. Carlberg n° 1934.

Base et théorie de la détermination colorimétrique de la concentration des ions hydrogène.

Pour déterminer colorimétriquement la concentration des ions hydrogène, on se sert de substances nommées indicateurs.

Certains d'entre eux, le tournesol et la phtaleine du phénol, sont connus depuis bien longtemps, mais c'est en 1891 qu'Ostwald réussit à donner de leurs action une explication acceptable.

D'après Ostwald, les indicateurs sont des substances faiblement dissociées, dont les produits de dissociation ont une autre couleur que la molécule non dissociée.

On peut, en général, représenter celle-ci par la formule J.H. Or, J est le symbole d'un groupe d'atomes. Dans la solution d'un indicateur, il y a un équilibre :

$$J.H. \rightleftharpoons J' + H^{\circ}. \qquad (I)$$

La propriété caractéristique de l'indicateur est que J.H. et J' n'ont pas la même couleur.

Ainsi, dans le cas de la phénolphtaleine, J.H. est incolore, J' est rouge ; dans le cas du rouge de méthyle, J.H. est rouge, J' est jaune, etc...

On appelle J.H. la forme acide de l'indicateur, J' sa forme alcaline. Il ne faudrait pas croire, d'après le schéma I où J.H. n'est pas chargé et où J' porte une seule charge négative, qu'il doive toujours en être ainsi ; mais J' porte toujours une charge négative de plus que J.H. On peut imaginer que J.H. porte une charge négative ; alors J' doit en porter deux ; ou que J.H. possède une charge positive, alors J' sera neutre.

J' et J.H. étant diversement colorés, le rapport C.J/CJH de leurs concentrations dans une solution donnée mesure en quelque sorte la couleur que lui communique l'indicateur.

La méthode colorimétrique n'est devenue réellement applicable qu'à la suite des recherches publiées en 1909 par Sörensen dans les « Etudes enzymatiques ». Sa méthode exige l'emploi :

I. De solution de pH connu.

II. D'indicateurs conservables.

SOLUTIONS DE pH CONNUES

On pourra employer les solutions tampon de Sörensen.

On prépare d'abord 7 solutions de base, savoir :

a) Acide chlorhydrique 0,1 (on désignera souvent cette solution par « Cl H » lorsque aucune confusion ne sera à craindre).

b) Soude caustique 0,1 n (ou « HONa »).

c) Solution 0,1 n de glycine, contenant du chlorure de sodium : 7,505 g/l de glycine et 5,850 g/l de ClNa : « Glycine ».

d) Solution contenant 1/15 mol. de phosphate monopotassique : 9,078 g/l de $PO_4 H_2 K$: « Phosphate Prim ».

e) Solution contenant 1/15 mol. de phosphate disodique : 11,876 g/l de $PO_4 HNa_2$, $2 H_2 O$: « Phosphate sec ».

f) Solution 0,1 mol. de citrate disodique, préparée par dissolution de : 21,008 g d'acide citrique cristallisé dans 200 cm^3 de soude normale et dilution à 1 litre (« citrate »).

g) Solution alcaline d'acide borique obtenue en dissolvant : 0,2 mol. g (ou 12,404 g) d'acide borique dans 100 cm^3 de soude normale et diluant à 1 litre (« borate »).

Pour préparer ces solutions on emploie naturellement des produits chimiques purs.

Tous ces produits doivent être dissous dans de l'eau distillée débarrassée de gaz carbonique par ébullition ; les solutions, une fois préparées, doivent être, surtout les solutions alcalines, soigneusement protégées contre l'acide carbonique de l'air.

En mélangeant en quantité convenable deux de ces solutions, on peut préparer des tampons de pH quelconque, compris entre 1 et 13, c'est-à-dire couvrant tout le domaine de pH pratiquement utilisé.

Nous ne considérerons que les valeurs suceptibles de nous intéresser et pour une température voisine de 37°.

Mélanges ClH citrate.
(Indépendant de température entre 10° et 70°)

Cm³ de citrate	Cm³ de ClH	pH
4,5	5,5	3,36
4,75	5,25	3,53
5	5	3,69
5,5	4,5	3,95
6	4	4,16
7	9	4,45
8	2	4,65
9	1	4,83
9,5	0,5	4,89

Mélanges de phosphates.
(pH indépendant de la température entre 10° et 70°)

Cm³ de PO_4HNa_2	Cm³ de PO_4H_2K	pH
0,25	0,75	5,29
0,5	9,5	5,59
1	9	5,91
2	8	6,24
3	7	6,47
4	6	6,64
5	5	6,81
6	4	6,98
7	3	7,17
8	2	7,38
9	1	7,73
9,5	0,5	8,04

Mélanges borates ClH a 30° et a 40°.

Cm³ de borate	Cm³ de ClH	30°	40°
10	0	9,15	9,08
9,5	0,5	9,08	9,01
8,5	1,5	8,92	8,86
8	2	8,83	8,77
7,5	2,5	8,72	8,67
7	3	8,61	8,56
6,5	3,5	8,44	8,40
6	4	8,23	8,19
5,75	4,25	8,09	8,06
5,5	4,50	7,89	7,86
5,25	4,75	7,58	7,55

MÉLANGES PO_4H_2 NaOH A 20° C.

pH	Cm^3 de PO_4H_2K 0,2 m.	0,2m. Cm^3 de NaOH
5,8	50	3,72 étendu à 200 cm^3
6,0		5,70 —
6,2		8,60 —
6,4		12,60 —
6,6		17,80 —
6,8		23,65 —
7,0		29,63 —
7,2		35,00 —
7,4		39,50 —
7,6		42,80 —
7,8		45,20 —
8,0		46,80 —

INDICATEURS PRINCIPAUX DE LA SERIE PROPOSÉE PAR CLARK LUBS ET COHEN

NOM DE L'INDICATEUR	DOMAINE DE PH où le virage est utilisable	CONCENTRATION ET COMPOSITION de la solution d'indicateur	COULEUR DE L'INDICATEUR du côté acide alcalin du virage
Bleu de thymol...	1,2 à 2,8	0 g. 1 + 21 c. c. 5 de NaOH n/100 + quant. d'eau suff. pour 250 c. c.	Rouge, jaune.
Bleu de bromo-phénol.	3,0 à 4,6	0 g. 1 + 14 c. c. 9 NaOH n/100 + quant. d'eau suff. pour 250 c. c.	Jaune, bleu.
Vert de bromo-crésol.....	3,8 à 5,4	0 g. 1 + 14 c. c. 3 NaOH n/100 + quant. d'eau suff. pour 250 c. c.	Jaune, bleu.
Pourpre de bromo-crésol.....	5,2 à 6,8	0 g. 1 + 18 c. c. 5 NaOH n/100 + quant. d'eau suff. pour 250 c. c.	Jaune, pourpre.
Bleu de bromo-thymol	6,0 à 7,6	0 g. 1 + 16 c. c. NaOH n/100 + quant. d'eau suff. pour 250 c. c.	Jaune, bleu.
Rouge de phénol ..	6,8 à 8,4	0 g. 1 + 28 c. c. 2 NaOH n/100 + quant. d'eau suff. pour 250 c. c.	Jaune, rouge.

MÉTHODE ÉLECTROMÉTRIQUE

Dans la méthode électrométrique, on mesure la f.é.m. d'un élément et on calcule le pH à partir du nombre trouvé. Il est donc normal de décrire en premier lieu les appareils de mesure de force électrométrique.

Appareils de mesure de force électrométrique (1).

Dans toutes les mesures électrométriques du pH, on doit déterminer la f.é.m. d'un élément que contient le liquide dont on cherche le pH.

Considérons l'élément de la figure I.

Il pourrait venir à l'idée de se servir, comme mesureur de tension V, d'un millivoltmètre ordinaire et de lire directement la f.é.m. cherchée.

Mais on doit se souvenir qu'un tel instrument mesure non pas la f.é.m. d'un élément mais la tension à ses bornes lorsqu'il débite du courant. La physique nous enseigne que l'on peut souvent confondre la tension aux bornes et la f.é.m. pourvu que la résistance du volmètre soit grande vis-à-vis de la résistance intérieure de l'élément étudié.

Mais cette condition n'est généralement pas réalisée dans les piles qui servent à la mesure du pH parce que leur résistance intérieure est trop grande, même par rapport à celle d'un excellent millivolmètre.

Au centre, on risquerait, par suite des phénomènes de polarisation de mesurer un potentiel inexact si l'on faisait débiter du courant à l'élément mesuré.

Il est donc nécessaire dans la mesure électrométrique du pH de mesurer la f.é.m. des éléments sans leur faire débiter du courant.

Électrode a la quinhydrone.

Théorie.

La quinhydrone, $C_6H_4(OH)_2C_6H_4O_2$ est un corps solide cristallisé en fines aiguilles vertes, mordorées, d'éclat un peu métallique.

En solution aqueuse, elle se dissocie largement en quinone et hydroquinone, donnant autant de molécules de chacune de ces substances.

La chimie organique enseigne que l'hydroquinone est un produit de réduction de la quinone et se forme aux dépens de celle-ci

1. Pour des raisons purement matérielles, nous avons dû supprimer la description des appareils de mesure. Nous venons de prendre connaissance d'une publication de J. Varangot, S. Vassy et M. Colliard. "*La détection électrique de l'ovulation*", numéro spécial 1947 de la Semaine des Hôpitaux, dans laquelle est exposé le principe d'un appareillage qui nous paraît très intéressant.

par action de l'hydrogène en présence d'un catalyseur. On peut donc concevoir l'existence, dans les solutions de quinhydrone, de l'équilibre.

$$\text{Hydroquinone} \longrightarrow \text{quinone} + \text{hydrogène}.$$

La concentration de la solution en hydrogène C (H_2) (à ne pas confondre avec sa concentration en ion hydrogène) est, d'après la loi de Henry, proportionnelle à la pression P de l'hydrogène au-dessus de la solution.

Si donc il existe une pression d'hydrogène au-dessus d'une solution de quinhydrone elle est indépendante des valeurs absolues des concentrations de la quinone et de l'hydroquinone, et ne dépend, à une température donnée, que de leur rapport.

Or, la quinone et l'hydroquinone fournie par la quindydrone sont dans le rapport I.

La détermination du pH d'un liquide donné à l'aide de l'électrode à quinhydrone s'effectue de façon tout à fait analogue à la détermination à l'électrode à hydrogène.

Une fois pour toutes, un demi élément (normal, par exemple une électrode au calomel) est mesuré par rapport à une électrode à quinhydrone contenant une solution de concentration connue, C, en ion H.

Soit : Hp la tension mesurée

$$Hp = E\,cal - E.$$

Puis, on suppose le demi-élément à la quinhydrone contenant la solution dont on veut déterminer la concentration C_2 en ions H.

Soit : Hq la tension alors obtenue. $Hq = E\,cal\ E_2$.

$$Hp - Hq = E_2 - E = 0{,}0001983\ T \log \frac{C_2}{C}$$

C, étant connu, Hp et Hq mesurées, on peut calculer C_2.

Domaine d'emploi de l'électrode à ***quinhydrone*** *:*

L'électrode à quinhydrone est utilisable pour la détermination du pH, dans les solutions acides, neutres et très faiblement alcalines jusqu'à un pH d'environ 8,5 ; elle présente beaucoup d'avantages sur l'électrode à hydrogène, mais a aussi quelques mauvais côtés. Nous allons indiquer un à un ses avantages et ses inconvénients.

A. — Avantages de l'électrode a quinhydrone.

1° L'électrode est facile à préparer et s'emploie non platinée. On n'a pas besoin d'appareils de préparation et d'amenée de l'hydrogène ;

2° Le potentiel de l'électrode à quinhydrone s'établit extrêmement vite, tandis que l'électrode à hydrogène n'atteint, en général, son potentiel d'équilibre qu'au bout de plusieurs minutes ;

3° L'électrode à quinhydrone permet les mesures du pH dans les liquides contenant de l'acide carbonique. Lorsqu'on emploie l'électrode à hydrogène l'acide carbonique est toujours partiellement entraîné par le courant d'hydrogène et l'on trouve des pH trop élevés ;

4° L'électrode à quinhydrone est utilisable dans les solutions de sels de métaux lourds qui empoisonnent l'électrode à hydrogène ;

5° L'électrode à quinhydrone se prête aux mesures de pH dans les solutions contenant des substances qui seraient réduites par l'hydrogène en présence de noir de platine.

B. — Inconvénients de l'électrode a quinydrone.

$$\frac{\text{Quinone}}{\text{hydroquinone}} = 1.$$

Biilmann a montré que, en pratique, la condition n'a pas besoin d'être réalisée avec une grande précision, mais lorsque le rapport s'écarte de 10 % de sa valeur théorique (c'est-à-dire lorsqu'il atteint 1,10 ou 0,90) le potentiel ne varie que de 1mV, ce qui correspond à 0,02 pH.

Mais ce rapport se trouve parfois modifié si vite et si profondément que l'électrode à quinhydrone devient inutilisable.

A ce point de vue, il faut tenir compte de deux sortes d'influences :

Celle d'une réaction alcaline du milieu ;

Celle des sels neutres, qui limitent l'emploi de l'électrode au-dessous de pH 8,5 et demandent une correction quand la concentration en sel est assez importante.

L'électrode à quinhydrone conserve deux avantages essentiels :

1° La quinhydrone est un composé d'addition cristallisé, bien défini, qui, dissous dans l'eau, libère de composé « Ox » (la quinone) et le composé « Red » (hydroquinone) dans le rapport moléculaire fixé I:I, de sorte que l'on n'a pas à introduire séparément les deux composants du système Redox (on n'a pas à les peser séparément) ;

2° La quinhydrone se dissout assez vite pour que la concentration nécessaire à l'établissement du potentiel soit atteinte au bout d'assez peu de temps, le potentiel mesuré ne varie pas de ce fait ; elle est d'autre part assez peu soluble pour que la quantité d'hydroquinone qu'elle fournit ne modifie pas le pH qu'avait la solution avant l'addition de quinhydrone.

A notre connaissance, les auteurs ayant utilisé le plus largement l'électrode à la quinhydrone dans le domaine de la recherche biologique qui nous intéresse sont Schokaert et Delrue.

ÉLECTRODE D'ANTIMOINE

Sous la forme où on l'emploie le plus fréquemment, l'électrode d'antimoine est la plus simple des électrodes de mesure du pH que nous ayons jusqu'ici rencontrées.

1° *Quelques propriétés chimiques de l'antimoine et de certains composés antimonieux :*

Une surface fraîche d'antimoine s'altère très vite à l'air humide, dans l'eau ou dans les solutions salines et se recouvre rapidement d'une pellicule extrêmement mince d'oxyde antimonieux (Sb_2O_3) plus ou moins hydraté. Par les acides, l'attaque du métal est plus marquée, néanmoins elle reste encore lente, même quand on fait réagir de l'acide chlorhydrique ou de l'acide sulfurique dilués, à la température ordinaire ; il y a production de sel antimonieux .

Les sels antimonieux, en présence d'eau, subissent l'hydrolyse.

En milieu faiblement acide, c'est-à-dire en présence d'un grand excès d'eau, condition souvent réalisée dans les liquides où on détermine le pH, on obtient de l'oxyde d'antimoine très peu soluble dans l'eau.

Par l'hydrolyse, la quantité d'eau en présence n'a pas diminué sensiblement ; en effet, si, pour un volume total de 100 c.c. un centigramme d'eau a été consommé, il en reste encore une réserve suffisante pour qu'on puisse considérer les conditions de vitesse de la réaction comme inchangées. Elle se produirait pratiquement aussi vite avec quelques centièmes de centimètres cubes d'eau de plus ou de moins ; nous pouvons donc considérer la quantité d'eau comme constante.

L'oxyde antimonieux, Sb_2O_3, quoique peu soluble dans l'eau, s'y dissout néanmoins en minime proportion, de sorte que sa solution, bien que saturée, reste forcément à une concentration très faible ; mais cette concentration est constante s'il y a un excès d'oxyde antimonieux solide dans le mélange. En effet, si par suite d'un faible accroissement de l'acidité, un peu d'oxyde dissous se transformait en sel antimonieux, une quantité équivalente à celle qui a disparu, empruntée à la réserve d'oxyde solide, se dissoudrait, de sorte que sa concentration resterait la même ; en revanche, il n'y a pas lieu de craindre une sursaturation, même légère, de la solution à cause de la présence de l'oxyde solide.

La concentration de l'eau et celle de l'oxyde antimonieux en solution restent donc toutes deux constantes.

Seules, les concentrations des ions antimonieux et des ions hydrogènes varient.

Il en résulte que la vitesse de la réaction est proportionnelle uniquement au carré de la concentration des ions antimonieux au moment considéré.

La concentration en ions antimonieux est fonction de la concentration en ions hydrogènes.

2° *Electrode d'antimoine :*

Imaginons deux demi-piles ou électrodes d'antimoine associées par un pont de jonction comme deux demi-piles à l'hydrogène ; nous supposerons que les lames d'antimoine plongent dans deux solutions de pH différents, l'un connu, l'autre inconnu.

En raison de cette différence dans l'acidité actuelle des deux liquides, l'attaque du métal ne sera pas la même dans les deux vases ; il en résultera, aux bornes de la pile, une différence de potentiel qui sera fonction des concentrations en ions antimonieux dans les deux demi-piles et, par conséquent, fonction des concentrations en ions hydrogène des deux solutions.

D'une manière générale :

$$pH = 17{,}32\ E + a$$

Les premiers expérimentateurs qui se sont servis de l'électrode d'antimoine n'ont pas obtenu de résultats satisfaisants pour une grande échelle de pH.

Vles et Vellinger en (1927) ont eu plus de succès. Ils ont associé une électrode d'antimoine avec une électrode au calomel et les ont réunies par un pont de jonction ; ils n'ont pas ajouté d'oxyde antimonieux au liquide dans lequel plonge l'électrode d'antimoine estimant sans doute que la quantité d'oxyde dont se recouvre le métal est suffisante.

Au lieu d'exprimer en volts la différence de potentiel mesurée, ils l'expriment en millivolts ; dans ces conditions, l'équation donnée plus haut doit s'écrire :

$$pH = 0{,}01732\ E + a$$

La vérification expérimentale de cette formule a donné, pour le cœfficient de E, une valeur un peu différente. Les auteurs ont trouvé que le coefficient de E à 24° C : 0,0175, alors qu'une concordance parfaite avec la théorie aurait exigé pour cette température : 0,01697.

Ce coefficient a été trouvé constant pour un intervalle de pH allant de 1 à 12. Quant au terme *a*, il n'est constant que pour un même échantillon d'antimoine (son ordre de grandeur est de 0,1).

Pour appliquer la méthode avec le dispositif expérimental indiqué plus haut, il faudrait donc, avant chaque série de mesures déterminer le terme *a* en partant de solutions de pH connus.

Quand la surface du métal est altérée, la différence de potentiel qui s'établit entre une électrode de référence et la lame métallique plongeant dans la solution n'est pas la même que si le métal est fraîchement poli. Pour obtenir des surfaces brillantes, uniformes, qu'on peut espérer identiques pour tous les échantillons d'antimoine, il convient, selon la recommandation des auteurs, de roder des baguettes de métal au papier émeri (00), puis de les essuyer avec du coton pour enlever la poudre noire résultant du décapage.

ÉLECTRODE DE VERRE

Une électrode de verre est simplement constituée par une membrane de verre séparant deux solutions.

Le verre utilisé est spécial et à été conçu par Mc Innes et Doles. Une difficulté inhérente à l'emploi de l'électrode de verre provient de sa résistance électrique considérable.

Il faut recourir à des voltmètres à triode, ou encore à la mesure par méthode statique, au moyen d'un électromètre à quadrants.

Lorsque deux solutions de concentration en ions H' différentes sont séparées par une membrane de verre ayant de 15 à 20 μ d'épaisseur, il se produit de part et d'autre de cette membrane une différence de potentiel qui est fonction du pH des deux solutions, de la température et du potentiel de la membrane de verre.

Le potentiel peut être mesuré par une méthode de zéro et si le pH d'une solution est connu, celui de l'autre solution peut être calculé.

Pour établir le contact électrique avec les solutions sans introduire de réactions chimiques et sans ajouter de forces électromotrices non compensées dans le circuit, on raccorde chaque solution à une électrode de calomel à KCl saturé.

NOTIONS ÉLÉMENTAIRES SUR LE rH

1° Généralités.

L'expérience a montré que si on réalise une pile avec un métal insoluble et une solution où se trouve un système d'oxydo-réduction, il apparaît une force électromotrice entre le métal et la solution ; dans une solution très réductrice, le métal est chargé négativement ; dans une solution très oxydante, il est positif. Le métal de l'électrode a donc participé aux échanges d'électrons dont le bilan représente l'équilibre entre les produits oxydés et les produits réduits de la solution.

2° Technique électrométrique.

On peut réaliser des chaînes avec une pile d'oxydo-réduction et un élément comme, par exemple, une électrode à hydrogène

normale. Le potentiel mesuré E. MES de la chaîne sera évidemment la somme algébrique du potentiel E et du potentiel E'H, celui-ci pour pH = O et rH = O représentant le zéro classique des potentiels.

Si l'on prend ainsi comme niveau de zéro dans les potentiels celui de la pile à hydrogène normale, on va pouvoir remplacer la demi-chaîne correspondant à celle-ci comme dans les mesures de pH, par une pile de référence au calomel, dont on se contente d'introduire la simple valeur de la force électromotrice Ec.

Le potentiel réel E'H sera :

$$E'_H = E_{MES} - E_C$$

Nous avons donc la possibilité de faire des mesures électrométriques du rapport $\frac{PO}{Pr}$ des produits oxydés aux produits réduits, avec un fils de platine ou d'or (nu) plongeant dans le milieu d'oxydation-réduction, celui-ci relié par une solution de KCl saturé à une pile au calomel.

Les dispositifs techniques des mesures de potentiel oxydation-réduction se font dans ces conditions avec le même matériel, et les mêmes détails expérimentaux qu'une mesure de pH par voie électrométrique, c'est-à-dire avec un circuit électrique d'opposition (méthode de Poggendorff), un galvanomètre ou un électromètre capillaire.

3° LES CARACTÉRISTIQUES QUANTITATIVES DES SYSTÈMES OXYDO-RÉDUCTEURS.

a) *L'échelle des potentiels :*

Une solution où existe un équilibre oxydo-réducteur peut être définie par *le potentiel* Eh *qu'elle donnerait par rapport au zéro de l'électrode à hydrogène.*

Ce potentiel est une caractéristique actuelle des pouvoirs réducteurs de la solution. Les potentiels d'une chaîne étant additifs, on voit que dans la mise en contact de deux solutions inégalement réductrices de potentiels différents (glaire translucide et sperme), celle de potentiel le plus bas réduira au moins partiellement celle de potentiel le plus haut.

Mais il y a encore une autre façon de caractériser les solutions réductrices qui n'a pas exactement la même signification : c'est la notation du rH.

b) *Les échelles du* rH :

Nous allons donc définir chaque solution aqueuse contenant un système d'oxydo-réduction, par l'équilibre qui existe à son intérieur entre les ions H+ (qui y déterminent le pH) et les

molécules (H_2) indissociées qui équilibreraient ceux-ci au point de vue oxydation-réduction.

On peut caractériser, dans un pH donné, la grandeur des proportions $\frac{PO}{Pr}$ du produit oxydé et du produit réduit par le rH qui exprime la pression d'hydrogène-molécules fictive existant dans la solution et qui marque en quelque sorte l'intensité du pouvoir réducteur du système (M. Clark).

Le rH varie de rH = 0 : électrode normale d'hydrogène, et rH = 27,7 : solution infiniment peu réduite.

Remarquons qu'alors que le potentiel Eh est une cote de l'intensité du pouvoir oxydo-réducteur actuel d'une solution donnée, le rH exprime au contraire un intervalle de potentiels dans lequel suivant les conditions expérimentales (pH), l'équilibre des substances en solution pourrait se placer; ce n'est plus ici une caractéristique actuelle, mais une cote de « possibilité-réductrice » analogue à l'avidité d'un acide, par exemple.

4° La pile à oxygène et les systèmes oxydants.

Dans tout ce qui précède il n'a été envisagé qu'un côté de la question, c'est-à-dire des réactions équilibrées entre la réduction complète de la pile à hydrogène normale sous une atmosphère d'hydrogène, rH = 0 et le système sans pouvoir réducteur dans lequel on a rH = 27,7.

Une seconde partie de la question est montrée par les systèmes qui sont de l'autre côté de cette neutralité, c'est-à-dire qui sont « plus oxydants que réducteurs » au lieu d'être « plus réducteurs qu'oxydants ».

On raisonne pour eux au moyent de la pile à oxygène gazeux, dont on traite l'équilibre oxydation-réduction, exactement comme celui de la pile à hydrogène, à ceci près que l'ionisation portant sur un atome divalent va mettre en jeu le double d'électrons.

On peut ainsi raccorder l'échelle des rO et des rH, en les séparant par la « neutralité d'oxydation-réduction », solution où il y a infiniment peu d'hydrogène et d'oxygène molécules; mais où il y a des proportions suffisantes de l'un et de l'autre pour qu'ils se saturent exactement (en réalisant une molécule d'eau), c'est-à-dire qu'il y ait deux molécules d'hydrogène pour une molécule d'oxygène.

Le rO va donc depuis zéro jusqu'à rO = 29,80.

En employant uniquement la notation de rH pour les deux échelles (comme la notation de pH pour les systèmes contenant à la fois des ions H + et des ions oH), la solution correspondant à rH = 42,7.

La neutralité sera placée à rH = 28.

5° Relations entre potentiel d'oxydo-réduction (rH et pH).

On a la formule :

$$\text{Emes} = \frac{\text{Ec} + 0{,}058\ \text{pH}}{0{,}029} = \text{rH à } 18°.$$

Il est donc indispensable de mesurer le pH indépendamment pour arriver à la notion de potentiel en partant du rH, ou inversement pour avoir le rH en partant d'une mesure de potentiel.

Il existe des abaques établies à cet usage.

Techniques de mesures du pH déjà utilisées en gynécologie.

TECHNIQUES COLORIMETRIQUES

Elles utilisent généralement les réactifs colorés déjà signalés et sur lesquels nous ne reviendrons pas; elles se résument à trois qui sont basées sur l'emploi :

du papier réactif ;
du crayon réactif ;
de la méthode des gouttes.

a) Les papiers réactifs.

Les papiers réactifs ont été utilisés par MM. A. Laffont et Bourgaul (Bull. Soc. de G. et O, mars 1938, n° 3), qui disent notamment : « Nous avons adopté une mesure moins précise (que la méthode électrométrique) mais beaucoup plus pratique en utilisant des feuillets à réaction (appareil de Wulff) qui, laissés pendant 60 secondes en contact avec le milieu à examiner, quelle que soit sa consistance, permettent une appréciation de son pH par comparaison avec une échelle colorée fixe : appréciation rapide, suffisamment sûre et précise pour œil exercé. »

Cette méthode a été également utilisée par Juteau dans sa thèse pour le doctorat vétérinaire sur « Variations cycliques de l'acidité ionique du vagin chez la jument », à l'aide de papiers réactifs, et lui a permis de tirer d'intéressantes conclusions et une application pratique fructueuse. Il dit notamment :

« A la suite de notre longue expérimentation, par la mesure du pH, même par la méthode colorimétrique, on peut, à coup sûr, diagnostiquer les chaleurs chez la jument. Cette méthode permet également d'indiquer le moment optimum de la fécondation en situant le temps de l'ovulation. Cette détermination, certes, est plus délicate que la première et exige l'emploi de papiers spéciaux très sensibles. »

Voici quelques renseignements sur la préparation de ces papiers réactifs :

On traite un papier filtre quelconque en le plongeant dans une solution acidulée, puis dans une solution alcaline, on le soumet ensuite à l'ebullition, puis on le lave plusieurs fois dans de l'eau distillée.

Le papier obtenu présente alors un pH très voisin de 7.

On le trempe alors dans les solutions d'indicateur que l'on veut utiliser.

Lorsque ces papiers sont secs ils sont prêts à être utilisés. Les virages obtenus sont sensiblement les mêmes que ceux obtenus par la méthode des gouttes.

La technique consiste à mettre au contact des sécrétions à étudier un petit morceau de papier indicateur monté sur une pince.

On observe le virage et la lecture se fait au moyen d'une échelle colorée.

Un inconvénient majeur est que ces papiers se conservent très mal et sont rapidement détériorés par l'atmosphère ambiante.

Ils doivent être renouvelés très fréquemment ou préparés au fur et à mesure des besoins.

b) Crayons réactifs.

Voici sa technique, telle que la décrivait Chappaz :

« Pour réaliser nos mesures très nombreuses, il fallait utiliser un procédé relativement simple. Nos observations ont été faites surtout chez les femmes se présentant à notre consultation ; le le moyen devait être aussi discret pour ne pas se laisser interpréter comme une simple expérience. Nous avons rejeté, pour cette raison, les procédés au moyen d'électrodes.

« Nous avons employé la méthode standardisée par la firme Ionoskrib. Deux réactifs, désignés sous la référence C 3055 et C 5075 de cette maison, permettent d'obtenir des virages colorimétriques nettement différents entre pH 2,5 et pH 8. Ajoutons ce détail important que pour les pH situés entre 4,5 et 6, les plus fréquents de notre étude, ces deux réactifs permettent de se contrôler.

« Le prélèvement est effectué par un simple frottis avec un porte-coton. Chez la femme, on place un spéculum. Bien entendu, on a soin de ne pas faire précéder le prélèvement d'un toucher avec doigtier enduit de corps gras, à plus forte raison d'un antiseptique. On frotte alors légèrement le coton sur les parois latérales du vagin vers le tiers moyen ou dans les cul-de-sacs latéraux.

« Chez la fillette nouveau-née et la fillette vierge, on nettoie la vulve avec du coton et de l'eau ; on écarte les grandes lèvres et l'on introduit le porte-coton directement à travers l'orifice hyménéal, en ayant soin de ne pas le souiller des sécrétions externes.

« Pour les frottis cervicaux, sous le contrôle du spéculum, on attouche légèrement l'orifice externe du col, sans traumatiser l'organe pour ne pas avoir d'écoulement sanguin, même minime.

« On a auparavant exécuté un tracé avec le réactif présenté sous forme de crayon, sur papier buvard spécial. Sur ce tracé, on appuie quelques secondes le coton imprégné de sécrétion. Le virage coloré se produit et l'on compare, sans attendre, la teinte obtenue à celles d'une échelle colorimétrique.

« Avec un peu d'habitude, on détermine, par cette méthode simple, le pH avec une précision suffisante, l'erreur ne dépassant pas 0,2. Une rigueur plus scientifique donnant par exemple le pH avec deux décimales ne s'impose pas dans cette étude. »

Et ceci à props du pH vaginal.

c) Méthode des gouttes.

Quant à la méthode des gouttes, signalons que MM. Pierra et M. Chalcou (*compte rendu de la Soc. Franç. de Gyn.*, oct, 1937, n° 6) utilisait cinq réactifs « I ».

Il suffisait de déposer deux ou trois gouttes de chacun de ces réactifs colorés sur une plaque de verre, qui sert ainsi de palette, et de mettre les sécrétions vaginales ou cervicales en contact avec eux pour obtenir une série de virages qui correspondent à toute la gamme des pH usuels, de 1,2 à 9,6, c'est-à-dire de l'extrême acidité à l'alcalinité franche.

Nous prélevons les sécrétions vaginales avant tout traitement et tout examen, au moyen d'un tampon monté sur une pince et nous les mettons en contact avec nos réactifs, c'est-à-dire, pratiquement surtout, avec le bleu de bromothymol et le rouge de méthyle. Puis, nous introduisons le spéculum (sans aucune pommade bien entendu et, après avoir essuyé le museau de tenche, nous prélevons, au moyen d'un porte-coton fin, les sécrétions cervicales dans la cavité même du col. Si la récolte en est insuffisante, il suffit d'appliquer sur le col la ventouse de Jayle et de faire quelques aspirations pour obtenir un mucus abondant. Ces sécrétions cervicales sont mises en contact, elles aussi, avec les réactifs, pratiquement surtout avec le bleu de bromothymol et le rouge de phénol, et une fois le virage obtenu, il ne reste plus, ici encore, qu'à faire la lecture.

Les auteurs américains utilisaient en 1939 les techniques suivantes (American Journal of obst. and Gyn., Joly, déc. 1939).

Sanssle utilise les papiers réactifs ;

Behrens et Naujoks, une méthode électrométrique (sans précision) ;

Gutman et Kock emploient des indicateurs ;

Oberst et Plass utilisent une micro-électrode à la quinhydrone.

TECHNIQUES ÉLECTROMÉTRIQUES

L'électrode à hydrogène nous paraît d'un emploi beaucoup trop complexe par la nécessité de manipulations, la qualité et la quantité des sécrétions pour être utilisés couramment. Mais nous voulons rapporter ici la technique beaucoup plus intéressante utilisée par J. A. Schockaert et G. Delrue, à Louvain (*Bull. de l'Académie Royale de Médecine de Belgique*, séance du 17 décembre 1938).

Electrode a la quinhydrone.

Nous rapportons ici le texte même de la communication :

Technique :

Pour mesurer le pH endocervical *in situ*, nous nous sommes inspirés de l'artifice utilisé par Burgher pour la mesure de la concentration en ions H du sang circulant au moyen de l'électrode à la quinhydrone. Cet auteur utilise une électrode de platine entourée d'un sac de collodion.

La mesure du pH au moyen de l'électrode à la quinhydrone est trop commune pour que nous décrivions ici autre chose que les détails particuliers de notre technique.

L'électrode utilisée pour la mesure du pH cervical est constituée d'une électrode en platine, cylindrique de 2,5 millimètres environ de diamètre et de 5,6 millimètres de longueur, soudée à l'extrémité d'un tube de verre d'une vingtaine de centimètres de long. L'électrode de platine n'est pas massive mais est faite d'une mince lame de platine enroulée sur une tige de verre de 2 millimètres de diamètre. Pour toutes nos mesures, nous avons utilisé une électrode de calomel saturée en KCl. Le récipient de l'électrode est de forme un peu particulière de manière à faciliter le placement du pont d'union. Un tube latéral ouvert à sa partie supérieure est soudé au récipient de l'électrode pour que l'on puisse y plonger le pont d'union.

Le pont d'union est constitué d'un tube recourbé à angle droit plongeant dans le récipient de l'électrode de calomel, continué d'une partie droite d'une dizaine de centimètres de long. Le tube de verre contient une mèche de coton trempée dans une solution de KCl à 12 %. Pour donner plus d'élasticité au système, le tube de verre est en deux pièces unies par un morceau de tube en caoutchouc, l'extrémité libre du pont est placée contre la muqueuse du cul-de-sac vaginal.

L'électrode de calomel est placée dans un godet métallique monté à l'extrémité d'une tige de 15 à 20 centimètres, fixée par une pince à un statif. Pour fixer les électrodes de platine, nous avons essayé plusieurs dispositifs. Voici celui qui nous a donné satisfaction : une plaque de 4 centimètres de large et de 8 centimètres de haut est fixée par son plat à une tige de 15 cen-

timètres qui la relie à un statif. Cette plaque est percée d'une série de trous espacés de 1 centimètre. Pour attacher les électrodes à ce support, nous utilisons de petits liens élastiques. Nous entourons le tube de l'électrode par l'élastique et attirons celui-ci dans le trou de la plaque au moyen d'un petit fil en forme d'épingle à cheveu qui sert ensuite, couché sur la plaque, à maintenir le lien. L'électrode ainsi fixée garde une mobilité suffisante pour éviter le bris en cas de mouvement de la patiente examinée.

Les deux porte-électrodes sont montés sur un statif possédant une double crémalière de manière que l'on puisse facilement changer la hauteur des deux parties du système.

Pour préparer les électrodes, nous déposons sur la surface de platine une goutte de solution saturée de quinhydrone dans l'acétone. Après évaporation de l'acétone, l'électrode est trempée dans une solution de collodion à 4 % et laissée sécher une ou deux minutes en faisant tourner le tube tenu horizontalement.

La qualité de collodion importe beaucoup. Après avoir essayé différentes préparations, nous utilisons le collodion pour analyse de Schering-Kahlbaum.

Pour nettoyer l'électrode, il suffit de la plonger quelques minutes dans l'alcool. Le manchon de collodion se détache alors facilement.

Nous avons utilisé, pour ces déterminations, soit le potentiomètre pour la mesure de l'électrode de quinhydrone de Leeds et Northrup, soit le « Pehavi » de Hartmann et Braun.

Lors de la mesure, l'équilibre est atteint en quelques minutes. Le temps nécessaire varie avec la préparation des électrodes, ainsi qu'avec le collodion.

Pour la tranformation des différences de potentiel lues au potentiomètre, nous utilisons un graphique construit en déterminant les valeurs expérimentales de trois ou quatre solutions de pH connu, maintenues à la température de 37°, l'électrode de calomel étant à 20° C.

Pour vérifier l'exactitude de la méthode de mesures, nous avons procédé de la manière suivante :

Des électrodes ont été préparées suivant la technique précédemment décrite. Nous les avons placées sur une feuille de papier-filtre humectée de tampon parfaitement connu, le pont d'union constitué d'un pont KCl identique à celui employé pour la mesure vaginale ou utérine. Les mesures faites dans ces conditions ont donné un écart maximum de ± 0,04 pH.

On pourrait objecter aux mesures vaginales et utérines que l'on mesure en même temps une différence de potentiel tissulaire ? Pour répondre à cette objection, nous avons relié par un pont de KCl deux électrodes de calomel à deux points très distants de la muqueuse vaginale ou du vagin ou du col. La

différence de potentiel la plus élevée que nous avions trouvée était de 2 millivolts.

L'erreur la plus grande dans ce cas serait donc de 0,04 pH.

Les femmes chez lesquelles nous exécutons les mesures de pH du mucus exocervical *in situ*, s'abstiennent de tout rapport sexuel ou de toute irrigation ou manipulation quelconque durant les trois jours qui précèdent la mesure. Celle-ci est toujours exécutée avant tout toucher vaginale ou autre intervention.

Après avoir introduit prudemment un spéculum sec, on l'ouvre lentement afin d'éviter toute contamination par du liquide vaginal. Généralement, le col se présente dans l'ouverture du spéculum sans mucosités adhérentes. Quelquefois des sécrétions trop abondantes en masquent l'orifice : dans ce cas on les enlève prudemment au moyen d'un tampon sec.

Si, au cours des manipulations, le moindre suintement de sang se produit, la mesure est remise de plusieurs jours. La présence du sang tend à ramener le pH exorcervical à la valeur du pH plasmatique.

L'électrode à la quinhydrone est ensuite introduite très délicatement dans le mucus à une profondeur d'environ 1/2 centimètre pour éliminer l'action du liquide vaginal. L'extrémité libre du pont d'union est mise en contact avec la muqueuse du cul-de-sac postérieur. Il arrive exceptionnellement que l'orifice cervical est si petit qu'il est impossible d'introduire l'électrode sans la contaminer par du liquide recouvrant les bords extérieurs de l'orifice cervical. La mesure doit alors être écartée. Il en est de même lorsque, cas extrêmement rare, il n'y a pas de liquide apparent au niveau du col.

Méthode personnelle de mesure du pH mesure du rH

Généralités.

Le principe général de toutes les méthodes de mesures du pH est basé sur la formule de Nernst.

$$E = \frac{0{,}0001983\ T}{n} \log \frac{C}{C}$$

permettant de déterminer la concentration C des ions d'un métal dans une solution, au moyen d'un électrode du même métal.

Il suffit, une fois pour toutes, de déterminer E dans une solution dont la concentration en ions correspondants soit connue ; on obtient ainsi C, et il devient alors facile, dans une solution de concentration inconnue, de tirer C d'une mesure de E.

Mais la mesure des potentiels individuels d'électrode se révèle impossible.

Supposons, par exemple, que l'on essaie de mesurer le potentiel de l'électrode M par le dispositif de la figure I :

— un fil métallique D est trempé dans le liquide pour amener la tension à l'appareil de mesure V

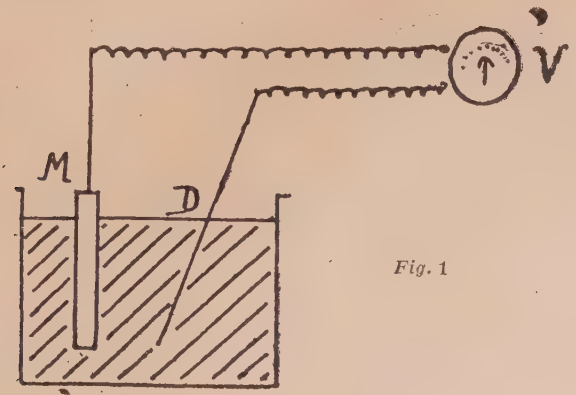


Fig. 1

Un potentiel d'électrode s'établit forcément entre D et le liquide, de quelque métal que soit fait D.

On mesure donc, non le potentiel d'électrode de M, mais la différence entre les potentiels d'électrode de M et de D.

ELECTRODES UTILISEES

Nous utilisons un couple d'électrodes métalliques, l'une d'antimoine, la deuxième de platine brillant, que l'on plonge dans le milieu à étudier et qui sont directement reliées à un appareil de mesure de différences de potentiel, sans interposition d'électrode de référence.

a) Théorie.

Plongeons dans le milieu organique tamponné M à étudier les électrodes d'antimoine que nous appellerons A et de platine que nous désignerons par la lettre B (fig. 1).

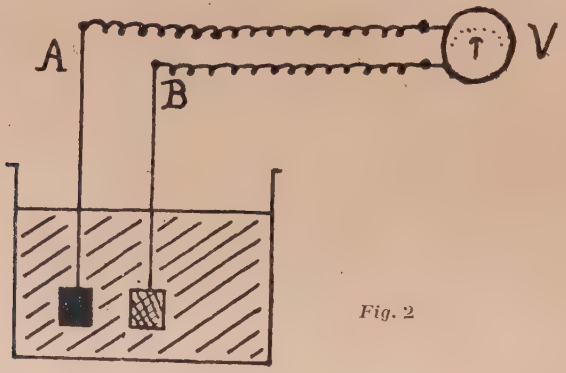


Fig. 2

A et B sont reliées aux bornes de l'appareil de mesure V.

Considérons la lecture faite en V.

Il s'agit de la différence de potentiel V_A-V_B.

1° *De quoi est fonction* V_A, *c'est-à-dire le potentiel de l'électrode* A ?

En raison de la présence à la surface de cette électrode de sels antimonieux ($Sb^2\ O^3$) plus ou moins hydraté est créé un potentiel P, qui est fonction du pH du milieu M (cf. « Théorie de l'électrode à l'antimoine »).

En raison de la présence d'antimoine métal dont le coefficient de dissolution est pratiquement nul s'établit un potentiel P_2 d'oxydo-réduction qui est fonction du rH du milieu M (cf. « Théorie de la mesure du rH »).

et on écrit :

$$V_A = P_1 + P_2$$

(Nous ne tenons pas compte du signe respectif de P_1 et P_2 ; on en aura l'explication plus loin.)

2° *De quoi est fonction* V_B?

Au niveau de l'électrode de platine métal brillant s'établit un potentiel P'_2 d'oxydo-réduction qui est fonction du rH du milieu M.

On écrit alors :

$$V_A - V_B = (P_1 + P_2) - P'_2$$

Or, P_2 et P'_2 mesurent le potentiel d'oxydo-réduction du même milieu. Le coefficient de dissolution du platine et de l'antimoine sont partiquement nuls et, comme l'expérience nous le montre,

On peut écrire : $P_2 = P'_2$.

Il vient alors :

$$V_A - V_B = P_1$$

Ainsi la mesure du pH par ce couple d'électrode est indépendant du rH.

A chaque valeur du pH correspond une différence de potentiel V_A-B_B.

On peut donc, par une série de mesures sur des solutions étalons, établir une courbe des pH en fonction des différences de potentiel.

Nos mesures donnent les résultats suivants :

A une différence de pH de 1 unité correspond une différence de plus de 33 millivolts. Ce qui donne 3 millivolts pour des différences de l'ordre de la première décimale. Or, les appareils de mesure permettent, dans les moins bonnes conditions, des mesures au millivolt près.

b) Introduction de l'électrode de référence au calomel.

Relions à présent par un pont de K Cl le milieu M à un

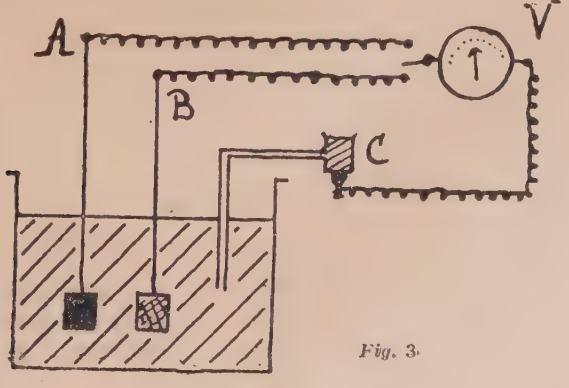


Fig. 3.

électrode au calomel (C) dont la borne et mise en connexion avec celle du potentiomètre.

(Suivant les conditions de l'expérience à l'une ou l'autre des bornes), figure 3.

Le circuit peut être fermé sur A ou sur B.

1° *Utilisons l'électrode A.*

Le montage ainsi constitué n'est autre que celui qu'on emploie couramment pour mesurer le pH d'un milieu à l'aide de l'électrode d'antimoine et la différence de potentiel (VA-VC) lui au niveau de l'appareil de mesure est considérée comme liée uniquement au pH du milieu.

Or, nous avons vu que

$$V_A = P_1 + P_2$$

P_2 étant le potentiel d'oxydo-réduction, que nous ne considérons pas comme négligeable.

2° *Utilisons l'électrode B.*

Le montage ainsi constitué n'est autre que celui qu'on utilise couramment en biologie pour mesurer les potentiels d'oxydo-réduction.

La différence de potentiel VB-VC lue au niveau de l'appareil de mesure est lié au potentiel d'oxydo-réduction du milieu

$$\text{et } V_B - V_C = P'_2 - P_C$$

Or, PC est constant et bien connu et on en tire P'_2.

Quels sont les avantages de ce montage?

— Tout d'abord, nous pouvons connaître le potentiel d'oxydo-réduction du milieu

— d'autre part, nous pouvons vérifier l'égalité

$$P_2 = P'_2$$

et supprimer une source d'erreurs pour les mesures avec l'électrode d'antimoine et la valeur de P_1.

Nous avons ainsi un contrôle facile de nos différentes mesures et nous augmentons nos garanties.

Nous verrons plus loin qu'il présente un intérêt tout particulier pour nos recherches.

c) Introduction de l'électrode a la quinhydrone.

Pour faire une mesure du pH avec la quinhydrone pour pH 8, il suffit de mettre une faible quantité de quinhydrone dans le milieu H puisque nous possédons déjà une électrode de platine brillant et l'électrode de référence au calomel.

Mais, pour nous rapprocher des conditions expérimentales,

utilisons la technique de Shockaert et Delrus. (Electrode de platine brillant recouvert de quinhydrone et enveloppée d'un sac de collodion.)

Soit Q cette nouvelle électrode.

Le potentiel auquel elle est portée est P_Q.

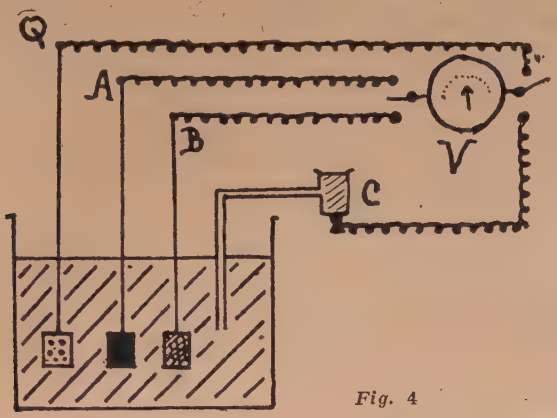


Fig. 4

Ce potentiel, comme nous l'avons démontré, sera fonction du pH et du rH.

Nous pouvons théoriquement déterminer suivant la technique classique établie directement le pH (sans étalonnage préalable, mais nous pouvons également apporter la correction due au rH déjà déterminé).

Nous précisons que cette mesure doit être faite en dernier lieu, pour ne pas introduire de cause d'erreur par l'apport de quinhydrone — pouvant diffuser (sous forme de quinhydrone, quinone ou hydroquinone à travers le sac de collodion).

Technique des mesures en gynécologie.

Nous allons exposer à présent la technique que nous suivons pour effectuer nos mesures en gynécologie.

TECHNIQUE DES MESURES

1° Mise en place des électrodes.

Mesures faites au niveau du vagin.

Ces mesures sont faites dans certains cas sans l'aide du spéculum, ce qui est très avantageux chez la vierge, car l'examen est beaucoup plus facilement accepté.

Dans ces conditions, le porte-électrode (sur la description duquel nous reviendrons, mais dont nous disons très rapidement qu'il se présente comme un porte-électrode pour électro-coagulation du col en monoactive à tige isolée) est muni d'une enveloppe protectrice qui protège les électrodes.

On introduit l'ensemble dans le vagin ; dès que l'extrémité active est au niveau jugé convenable, le protecteur est tiré de 1 centimètre environ, ce qui dégage les électrodes actives d'antimoine et platine (mécanisme d'un piston dans un cylindre). On place ensuite le pont de K Cl et on fait les mesures.

Dans la majorité des cas, nous utilisons un spéculum stérile de modèle courant. Mais ici un léger point de technique. Dès que le spéculum a franchi la « corde » des releveurs, on l'entr'ouvre légèrement, l'écartement de l'extrémité des valves étant de 2 centimètres environ, ce qui provoque le déplissement du vagin sans qu'il y ait contact avec le spéculum.

Dès qu'on arrive au niveau du tiers supérieur du vagin, on ouvre le spéculum au maximum.

On se fait jour sur le col et les culs de sac latéraux qui n'ont pas pris contact ainsi avec le métal du spéculum.

Un couple (antimoine-platine) est placé dans le cul-de-sac vaginal droit, et le pont de K Cl dans le cul-de-sac vaginal gauche.

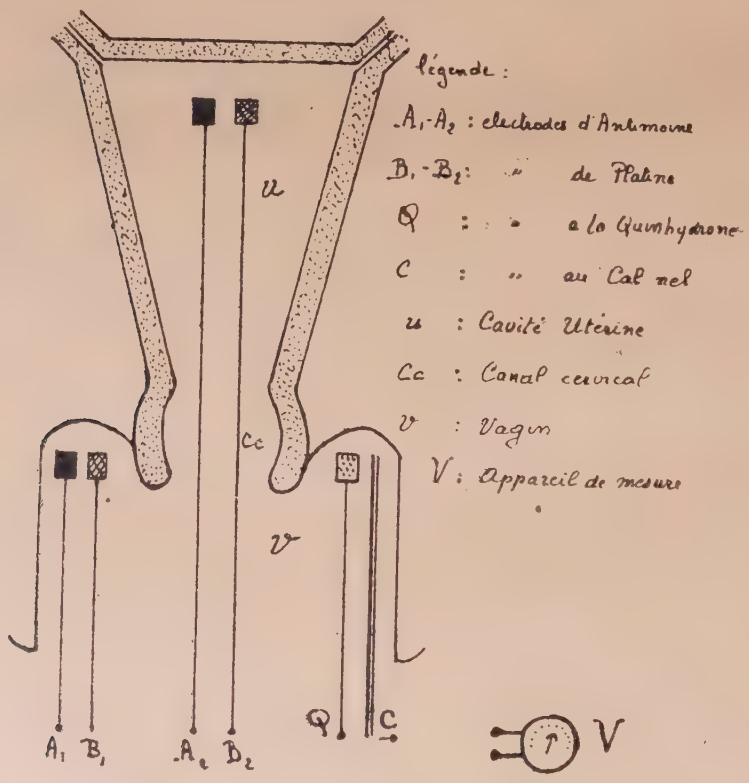


Fig. 5

2° Mesures faites au niveau du col utérin et de la cavité utérine.

Un deuxième couple (antimoine-platine) est introduit d'abord dans le col utérin, puis au niveau des différents étages où l'on veut effectuer les mesures. Le porte-électrode utilisé comporte un protecteur tel qu'il a été décrit pour les mesures chez la vierge.

Les différents appareils sont très simplement maintenus en place à l'aide de liens élastiques fixés au spéculum.

On fait, au niveau de l'appareil de mesure, les lectures de différences de potentiels correspondant aux divers branchements.

Nous envisageons, dans la figure 5, le schéma de montage.

Signification des diverses mesures (on utilise des abaques) :

P_{A_1}-P_{B_1} nous donnera le pH vaginal.

P_{A_2}-P_{B_2} nous donnera le pH utérin.

P_{A_1}-Pc nous donnra pH + redox [1] vaginal.

P_{B_1}-Pc nous donnera le redox vaginal.

PQ-Pc nous donnera pH + redox vaginal (sans abaque).

P_{B_1}-P_{B_2} nous donnera la différence des redox utérin et vaginal.

On peut encore faire plusieurs autres mesures, dont nous ne parlons pas à dessein pour ne pas compliquer, mais qui peuvent présenter un très gros intérêt, surtout au point de vue contrôle.

DESCRIPTION DES ELECTRODES ET DU PORTE-ELECTRODES

Couple antimoine-platine.

Le porte-électrode n'est autre que celui que l'on utilise pour les électro-coagulation du col en mono-active, type modelable et protégé par une gaine en matière plastique ; à l'extrémité, un pas de vis permet de visser l'électrode d'antimoine ; l'extrémité du porte-électrode est muni d'une bague de platine de 2 millimètres de large environ et de 1/10 de millimètre d'épaisseur ; un fil isolé et solidaire du porte-électrode relie le Pt aux bornes du porte-électrode.

Les dimensions de ce porte-électrode sont sensiblement les mêmes que celles d'un hystéromètre. Par ailleurs, il est modelable et on peut lui donner la courbure convenable pour l'introduire dans la cavité utérine.

N. B. — Nous conseillons, pour l'étalonnage de ces électrodes, d'utiliser des solutions étalons, constitués par un mélange des solutions tampons déjà décrites et de sérum animal.

1. Par *redox*, nous désignons le potentiel d'oxydo-réduction.

Conclusions.

Nous avons exposé la technique de mesure des pH et rH, du vagin, col et cavité utérine.

Nous nous proposons de rechercher ultérieurement les valeurs de ces facteurs physiques au niveau de la « bourse ovarienne », au cours d'intervention et peut-être la chose serait-elle réalisable pendant les cœlioscopies. Nos électrodes sont très facilement stérilisables.

Nous n'insisterons pas sur la valeur de notre technique ; disons cependant que nous sommes très satisfaits de la simplicité de la technique et de la fidélité des résultats.

On peut n'effectuer qu'une partie de ces mesures et s'en tenir à la seule mesure du pH. Mais nous conseillons de chercher d'employer les différents éléments de la technique dont la pratique devient très rapidement familière.

Technique colorimétrique personnelle.

Nous apporons également aux cliniciens qui ne pouraient réaliser facilement le montage pour ces mesures électrométriques une technique basée sur la méthode colorimétrique qui est d'un emploi très simple et nous a donné de bons résultats.

Nous utilisons les réactifs habituels et un tube semi-capillaire de 6 à 7 centimètres environ de long. Nous montons un tuyau en caoutchouc pour pouvoir faire l'aspiration, deux parties séparées par un raccord en verre contenant un petit tampon de coton (protecteur). Les tubes de verre, neutres de préférence, sont conservés dans l'eau stérile.

Le montage étant réalisé, nous aspirons tout d'abord une faible quantité de réactif que nous laissons s'écouler ensuite (l'imprégnation sur les parois est suffisante), puis nous portons l'extrémité libre du tube de verre au contact du liquide ou de la mucosité dont on veut mesurer le pH. Aspirations d'une faible quantité de mucus dans le tube vite rempli — il y a un virage très rapide. Nous faisons une lecture directe ou en comparant avec des tubes colorés étalonnés et paraffinés aux deux extrémités. On peut conserver ces tubes, ce qui présente d'ailleurs peu d'intérêt en paraffinant les deux extrémités.

TROISIEME PARTIE

Problème de la fécondation.

I. Migration des spermatozoïdes, et sécrétions ; stérilité :

a) *Spermatozoïdes, leur passage à travers le col.*
b) *Pénétration de la glaire translucide par les spermatozoïdes.*
c) *Spermatozoïdes et fécondation, leur vitalité.*
d) *Orgasme (glaire et* pH *vaginal).*
e) *Acidité du mucus endo-cervico-utérin et stérilité.*
f) *Variations du* pH *avec l'état du col.*
g) pH *exo-cervical, thérapeutique modificatrice.*

II. Migration de l'ovule :

a) *Sérosité péritonéo-salpingo-utérine :*
1. Dans la cavité péritonéale.
2. Dans la trompe.
3. Au niveau de l'utérus.
b) *Sécrétions utérines.*
c) *Glaire translucide :*
1. Test de contractilité du myomètre. Test à l'ocytocine de Knaus. Travaux de Palmer. Influences opposées des ions H et OH.
2. Relâchement du tonus isthmique.
3. Conclusion.

Hypothèses sur le problème de la fécondation.

I. L'ovulation.
II. Migration des spermatozoides.
III. Fécondation.
IV. Nidation.
V. Conclusion.

Problème de la fécondation.

MIGRATION DES SPERMATOZOIDES ET SÉCRÉTIONS, STÉRILITÉ

Dans ce chapitre, nous rapportons tout d'abord les publications les plus importantes à notre connaissance concernant le problème de la fécondation envisagé sous l'angle de la migration des spermatozoïdes dans les sécrétions normales ou pathologiques, et de l'importance de cette question pour le diagnostic et le traitement de certains cas de stérilité.

Dans le livre de Grimaud de Caux et Martin Saint-Ange, édité à Bruxelles en 1837, on trouve la citation suivante :

« Des recherches faites tout récemment par M. Donne sur les diverses humeurs du corps humain, il résulterait que, dans certains cas, le mucus du vagin et celui de l'utérus peuvent prendre, à l'égard des animacules spermatiques, des propriétés délétères. Quelques femmes, en effet, lui ont offert, dans un état de santé apparente, un mucus vaginal et utérin dans lesquels ces petits êtres périssaient instantanément. Cette propriété délétère résidait tantôt dans le mucus vaginal, tantôt dans leur plus haut degré dans le mucus utérin. La matière sécrétée par le vagin jusqu'à l'orifice du col de la matrice se distingue, en effet, de celle qui s'écoule de la cavité de cet organe, d'après le même observateur, indépendamment de leurs caractères physiques, par une réaction toute différente : le vaginal est acide, l'autre est alcalin, et l'excès d'acidité comme l'excès de l'alcalinité serait tout à fait délétère. D'où il résulterait que sans vouloir considérer d'une manière générale, ainsi qu'on l'a fait, la leucorrhée (ou fleurs blanches) comme une cause certaine de stérilité, on pourrait attribuer à certaines espèces d'écoulement la propriété d'anéantir l'action fécondante du fluide séminal. »

Koffiker, en 1856, avait émis l'opinion que la forte alcalinité du liquide prostatique et séminal avait précisément pour but de protéger les spermatozoïdes contre l'acidité du vagin.

Théories du transport passif des spermatozoïdes :

Johannes Muller (1840), Cott, pensaient que les spermatozoïdes étaient projetés directement dans la cavité utérine pendant l'éjaculation :

« Ne peut être admise chez la femme où la viscosité du mucus s'oppose à un mode de pénétration semblable. »

Wernich, Gallicier ont décrit des mouvements d'aspiration du col utérin.

Pour Seins, le col serait pressé contre le gland par contraction du constricteur supérieur du vagin.

Kelrer et Genell font intervenir la mobilité du canal génital, et, entre autres, des contractions péristaltiques du vagin.

Théories de la progression active par leur propre mouvement :

Lott (en 1873), Roth et Adolph ont constaté que les spermatozoïdes sont doués d'un rhéotactisme (facile à montrer, les spermatozoïdes remontent le courant).

Krolliker (1856) avait remarqué que les spermatozoïdes fuient les milieux acides. Seeligmann avait vu que les spermatozoïdes dans les sécrétions vaginales se dirigent vers le mucus cervical.

Seguey et Vimeux donnent, en conclusion de leur mémoire :

« Le vagin acide excite les spermatozoïdes et tue tous ceux qui ne le quittent pas assez rapidement.

« Le contenu cervical alcalin les attire vivement réalisant pour eux un véritable refuge.

« Les spermatozoïdes attirés par le col ne peuvent le franchir que s'il contient une sécrétion glaireuse, fluide, abondante et transparente. »

Schokaert et Delrue :

« Le pH du vagin est d'autant plus acide que l'on s'éloigne du col dont le pH est alcalin. Il s'en suit que normalement les spermatozoïdes soumis à la différence de potentiel électrique que crée le gradiant entre le pH vaginal acide et le pH utérin alcalin et uniquement, semble-t-il, sous l'influence des facteurs physico-chimiques se dirigeant vers le milieu le plus alcalin. »

Sjovall (expériences sur le cobaye) a montré :

D'une part, que les spermatozoïdes peuvent atteindre la cavité utérine par leur seule locomotion ;

D'autre part, que les variations cycliques dans la filière génitale ont une importance prouvée pour l'ascension des spermatozoïdes à travers le col utérin ;

Enfin, que la sécrétion très abondante de mucus fluide pendant la phase du rut constitue le moment le plus favorable

pour leur passage et que pendant le dioestrus c'est le manque d'une telle sécrétion qui entrave leur ascension.

Kurzrok et Muller :

Le sperme contiendrait une substance à effet lytique sur le mucus.

Cette substance serait spécifique du mucus cervical ; elle n'aurait aucune action sur le blanc d'œuf, la caséine, la fibrine ; elle n'agirait pas sur d'autres sécrétions muqueuses de l'organisme. Elle serait thermolabile, etc...

Elle aurait une activité maxima pour les pH entre 5,28 et 5,9 et 7,37 et 8,04. Ile posséderait, par ailleurs, une action réductrice.

Il n'est pas absolument certain que les questions de pH soient uniquement en cause, car si on met du sperme et du mucus en contact les spermatozoïdes quittent le sperme pour gagner le mucus, même si celui-ci est moins alcalin que celui-là. Il y a « quelque chose » dans le mucus qui les attire quel que soit le pH.

Seguy prétend que dans la cavité corporéale il y a « quelque chose » qui les attirerait encore plus. Il y aurait donc une succession de milieux de plus en plus attirants et ce, sans question de pH. Au niveau de la trompe, il y a certainement un rhéotactisme, car il y a sûrement un courant d'origine à la fois ciliaire et musculaire.

Lorqu'on examine systématiquement des glaires cervicales après rapport, aux différentes dates du cycle, on constate que l'on n'y trouve des spermatozoïdes que lorsque l'on est en période de glaire filante. C'est à ce moment que la sécrétion présente son maximum de fluidité ; c'est la condition nécessaire.

On ne peut pas dire suffisante, car dans certains cas cette glaire n'est pas perméable à certains spermatozoïdes.

Il semble que dans ce cas un autre facteur intervienne.

D'après Palmer, il s'agirait peut-être de spermiotoxine.

Pénétration de la glaire translucide par les spermatozoïdes.

M. Barton et Wiesmre. - La réceptivité du mucus cervical aux spermatozoïdes (*British Médical Jour.*, 26 oct. 1946).

« Le mucus cervical à son arrivée dans le vagin, lors de la fécondation, rencontrera le sperme, mais il n'y aura pas miction des deux liquides colloïdaux, qui semblent alors séparés par une membrane (surface de base). Le spermatozoïde *in vitro* est, soi arrêté par celle-ci, soit la pénétrant, vit dans le mucus durant des heures ou même des jours.

« Dans le cas normal qui sert de base, la surface de sépara-

tion du sperme et du mucus sera formée par un certain nombre de spermatozoïdes ; les autres semblent attirés vers cet orifice et ceci presque aussitôt après la pénétration du premier. »

Spermatozoïdes et fécondation, leur vitalité.

L'acidité vaginale les immobilise et des millions d'entre eux meurent presque instantanément. 36 heures après un coït on ne trouve même plus de spermatozoïdes morts dans le vagin (Runge).

Seuls les spermatozoïdes déposés sur le col utérin bénéficent du milieu alcalin qu'ils rencontrent. On les retrouve vivants jusque 12 heures après le coït (Hausmann).

Nurnberger et Frankel disaient avoir trouvé chez trois femmes des spermatozoïdes vivants dans la trompe jusque quinze jours après un coït unique.

Contre-expérience faite par Nurnberger qui contredit ces faits.

Enfin, les spermatozoïdes égarés dans la cavité abdominale y seraient phagocytés en moins de 4 heures.

Expérience de Harmann sur les rates : les spermatozoïdes seraient présents dans les trompes 30 à 50 secondes après le coït.

Miller les a trouvés dans la trompe d'une femme 2 heures après le rapport.

Orgasme (glaire et pH vaginal).

Même après un coït qui s'accompagne de déversement dans le vagin du sperme alcalin, le milieu vaginal reste toujours acide. En effet, Seguy et Vimeux, qui ont trouvé dans un cas donné, une acidité vaginale de 4,4 à 4,5 avant le coït, ont trouvé chez la même femme, immédiatement après, des valeurs de 6,1 à 6,2.

D'après Vignes, d'ailleurs, les sécrétions dues à l'orgasme aideraient à diminuer, dans une certaine mesure, l'acidité et, partant, l'hostilité du vagin.

D'après Grafenberg (1918), fait remarquable, l'acidité vaginale est minimale précisément vers l'époque de l'ovulation, notamment vers le milieu de l'intermenstrum.

Acidité du mucus endocervico-utérin et stérilité.

« Il ne reste au spermatozoïde comme seule porte de sortie favorable que la cavité cervicale. Celle-ci contient une certaine quantité de mucus, le mucus de Kristeller, dont l'aspect et la viscosité varient parallèlement au cycle ovarien, la viscosité étant moins forte au moment de l'ovulation. »

(Seguy et Vimeux.)

Schockaert et Delrue disent : « La principale raison pour laquelle il nous semble important de connaître séparément et d'une façon précise l'acidité des sécrétions cervicales et utérines au niveau de l'orifice externe du col est la suivante :

« Les spermatozoïdes se trouvant dans le vagin après l'éjaculation ne passent pas immédiatement en plein mucus endocervical et endo-utérin. La première rencontre se fait au niveau de la goutte du mucus se trouvant à l'extrémité distale du col.

« Nous appellerons ce mucus le mucus exocervical. Par ce terme de mucus exocervical, nous comprenons le mucus situé dans la partie distale du canal cervical et non les mucosités que l'on voit quelquefois à l'extérieur du col, contre la portion vaginale. »

Conclusion de S. et D. : « Nous croyons qu'il est permis de conclure... que l'acidité du mucus exocervical, contrairement à l'opinion admise par les auteurs tels que Meaker et Glaser, Hochloff, Seguy et Vimeux et d'autres, a un rapport incontestable avec l'état de stérilité. Nous ne voulons pas affirmer qu'il y ait un rapport causal constant entre l'acidité du mucus exocervical et la « stérilité inexpliquée », bien que cette thèse serait en concordance avec ce que l'on sait du rôle du pH dans la vie et la mobilité des spermatozoïdes. »

Pour Guillon, lorsque la glaire est peu abondante, visqueuse, elle n'est jamais pénétrable par les spermatozoïdes. Par ce dernier caractère, on rejoint les endocervicites.

Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer cette imperméabilité : Miller et Kurzrok, Schockaert et Delrue, Pierre, Palmer et Nichon, Marcille constatent une variation de pH vers l'acidité.

Seguy, au contraire, la trouve vers l'alcalinité.

Guillon n'a jamais constaté d'écarts nets, tels qu'ils puissent être incriminés.

Miller et Kurzrok ont constaté que la substance lytique qu'ils ont décrite comme étant contenue dans le sperme n'agirait pas sur le mucus infecté.

Les polynucléaires, plus nombreux que dans une glaire saine, sécréteraient-ils un ferment toxique pour les spermatozoïdes?

Il nous semble qu'il faille plutôt mettre en avant la viscosité toujours plus grande dans les mucus infectés que normalement. Cette explication nous satisfait d'autant plus qu'elle peut nous expliquer la non-pénétration des spermatozoïdes dans la sécrétion cervicale d'une femme normale en dehors de la période de glaire filante.

Laffont et Bourgarel (B.G.O., mars 1938) : « Le pH vaginal nous semble donc très constant, variant faiblement autour du chiffre 4,5. Au contraire, le pH cervical varie et ses variations correspondent généralement à un état pathologique. Au point de vue de la stérilité, s'il est nécessaire de supprimer la cause première pathologique de l'altération du pH cervical, on peut

aider cette guérison et, en même temps, favoriser une fécondation éventuelle en luttant contre l'alcalinité trop grande des sécrétions cervicales et non contre leur acidité présumée, comme le veut l'opinion courante. »

Variations du pH avec l'état du col

L'intérêt de ce problème n'a pas échappé à certains gynécologues.

Hazelhorst entre autres, dans son important rapport sur la stérilité, présente, en 1937, au Congrès allemand de Gynécologie, émet l'idée que nos connaissances dans le domaine des rapports entre l'acidité du mucus cervical et la stérilité sont insuffisantes.

Laffont et Bourgaul (Bul. Soc. G. et O., mars 1938) :

Les mesures ont été faites : « Au milieu de la période intermenstruelle, nos résultats sont donc comparables entre eux.

« Il faut noter que les pH les plus augmentés ont été fournis par des sécrétions particulièrement épaisses, très riches en cellules, en leucocytes et souvent en germes microbiens (métrites).

« Les sécrétions cervicales anormales apparaissent donc en général comme trop alcalines. »

S. et D. attirent l'attention sur un fait « c'est la coïncidence très fréquente d'une acidité *exocervicale* exagérée, c'est-à-dire inférieure à pH 6,0 et d'un état inflammatoire *intracervical*, aussi bien chez les femmes stériles que chez certaines femmes non stériles qui prenaient des mesures anticonceptionnelles ».

Si la coexistence d'un pH exocervical hyperacide et de l'endocervicite est fréquene, il s'en faut de beaucoup qu'elle soit la règle. Il nous est arrivé à plusieurs reprises de trouver chez les femmes stériles que le mucus était hyperacide en l'absence de toute inflammation actuellement reconnaissable de la cavité cervicale. Cette constatation n'exclut pas cependant la possibilité d'une inflammation ancienne éventuelle, n'ayant pas laissé de trace clinique reconnaissable.

La sténose tubaire est en général une infection, soit gonococcique, soit banale, post-partum ou post-abortum.

Or, nous savons que ces états inflammatoires ne sont généralement pas localisés aux trompes, mais atteignent toute la sphère génitale où elles laissent souvent comme séquelles une endocervicite ou une endométrite. Cette inflammation cervicale peut causer, comme nous l'avons dit plus haut, la persistance d'une hyperacidité du mucus exocervical.

pH EXOCERVICAL. - THÉRAPEUTIQUE MODIFICATRICE.

S. D. font des mesures répétées chez la même femme qui s'était présentée avec un pH hyperacide ; ils ont pratiqué des cautérisations intra-cervicales à la teinture d'iode, cautérisation

pratiquée au moins une fois au moyen du porte-écouvillon de Playfair ; plusieurs cas prouvent à l'évidence qu'un tel traitement est suivi d'un changement durable du pH de la goutte exocervicale du mucus.

L'introduction de la canule de Rubin-Kursdock ou de l'hystéromètre jusque dans la cavité utérine n'est pas suivie d'un changement de pH du mucus exocervical, lors d'un examen subséquent. Ceci prouverait que ce n'est pas un phénomène mécanique pur que l'on doit invoquer. Cette constatation plaide plutôt en faveur du rôle éventuel des états inflammatoires chroniques du col sur l'acidité de son mucus.

Autre méthode employée : application de la ventouse de Bier. Le but thérapeutique poursuivi par l'auteur de cette méthode était de provoquer une hyperhémie du col.

Il est toutefois facile de se représenter qu'une aspiration appliquée sur le col peut provoquer l'écoulement de la partie exocervicale acide du bouchon muqueux du col et amener à l'orifice externe une certaine quantité de mucus alcalin de l'intérieur, favorisant par là la migration des spermatozoïdes.

Conclusion.

Deux phrases empruntées à Sch. et D. et Laffont constituent pour nous un fil conducteur parmi tous ces résultats, souvent opposés.

S. et D. ont constaté qu' « il n'est pas rare de trouver un pH nettement supérieur à 6.0 dans la goutte du mucus. Toujours bien claire qui sort d'un col en plein inflammation chronique avec large érosion et souvent avec ectropion ».

Nous ne nous expliquerions pas qu'il puisse en être ainsi si cette « goutte de mucus » n'avait pas une autre origine que les glandes cervicales.

Laffont et Bourgaul (*Bull. Soc.*, mars 1938) :

« Les pH normaux correspondent à des glaires muqueuses fluides et limpides, perméables aux spermatozoïdes, qui apparaissent normalement au moment de l'ovulation. »

La suite de notre travail en montrera toute la valeur.

Si l'on considère le problème de la fécondation sous son angle physico-chimique, il faut bien mettre en évidence que pour que les gamètes aillent à la rencontre l'une de l'autre ils doivent pouvoir se déplacer.

De toute évidence les spermatozoïdes ne peuvent se mouvoir que dans un milieu liquide et qui, plus est, il faut que les caractères physico-chimiques de ce milieu leur conviennent.

MIGRATION DE L'OVULE

On conçoit que l'ovule nu ou enrobé du coagulum folliculaire ne peut se déplacer dans un conduit dépourvu de sécrétions.

Ces conditions favorables sont-elles remplies? En d'autres termes existe-t-il, tout au long de la filière génitale de la cavité péritonéale à la vulve, un milieu liquide?

SÉROSITÉ : PÉRITONÉO-SALPINGO-UTÉRINE.

1° *Dans la cavité péritonéale :*

Nous devons considérer au moins comme faisant partie de la filière génitale le repli péritonéal, qu'on peut nommer aussi bourse ovarienne (terme employé pour les animaux) et qui constitue une cavité mal close formée par la paroi pelvienne, le ligament large, la partie flacide de ce ligament appelée méso-salpinx le crochet de l'ampoule et le pavillon. La preuve d'une sérosité péritonéale n'est pas à faire et sa composition convient bien aux gamètes, car il est classique de retrouver des spermatozoïdes vivants dans la cavité péritonéale et, d'autre part, les observations de migration d'un ovule, d'un ovaire d'un côté vers une corne de l'autre côté, ne sont pas tellement rares.

Cette sérosité serait plus abondante à la période d'ovulation que pendant le reste du cycle. L'exsudation séreuse a pour cause la congestion œdémateuse des annexes au moment de l'œstrus.

Elle est entraînée par le courant produit par une forte absorption qui se produit au niveau des franges du pavillon et des plis de l'ampoule tubaire et entraîné vers l'ostium abdominal, issue majeure de la sérosité péritonéale (Dubreuil).

2° *Dans la trompe :*

Nous retrouverons, tout au long dans la lumière de la trompe, un liquide incoagulable et qui ne laisse aucune trace à l'état normal après fixation histologique.

Dubreuil déclare que l'absorption liquidienne par les lymphatiques de la trompe est telle qu'il ne reste rien ou presque rien du liquide initial au niveau de la portion interstitielle. Nous ne sommes pas absolument de cet avis.

D'ailleurs il déclare presque aussitôt que l'œuf (dans le cas où il y a eu fécondation) flotte dans une masse liquide tranquille ou presque immobile depuis la septième, huitième heure jusqu'à la fin du troisième jour environ, temps qu'il met à parcourir la portion isthmique et interstitielle.

3° *Au niveau de l'utérus :*

L'œuf est déposé dans le liquide utérin et non entraîné par un courant liquide qui risquerait de l'amener jusqu'au col. Et alors que chez les animaux à très longues cornes utérines les mouvements utérins très actifs répartissent les œufs multiples le long de ces cornes, chez la femme les mouvements du myomètre, s'ils existent, doivent être sans effet dans une cavité aplatie, remplie d'un liquide immobile.

Nous reviendrons d'ailleurs sur cette question.

Quels sont les autres éléments qui prouvent l'existence du liquide utérin ?

La physiologie comparée nous en fournit de multiples exemples et, en 1925, dans sa thèse, à Strasbourg, Gerlinger dit notamment :

« La sécrétion de l'utérus chez les autres mammifères possède sans doute la même signification... (cette sécrétion est utilisée par les éléments mâles pour leur nutrition pendant l'hivernation chez la pipistrelle)..., mais comme chez eux les spermies n'y séjournent qu'un temps fort court pendant l'œstrus, cette sécrétion n'aura qu'une durée tout à fait transitoire. »

Le professeur Berthelon, dans la revue de Médecine Vétérinaire (août-sept. 1946), parlant des modifications œstrales du tractus génital chez la jument :

« Elles intéressent d'abord les glandes utérines qui sécrètent un abondant liquide transluçide et filant ; celui-ci, de plus en plus important, remplit à la fin des chaleurs, la matrice dont les parois molles, souples limitent une cavité dilatée, pour atteindre parfois le diamètre de 15 à 20 centimètres, ce liquide peut être déplacé à l'intérieur de la cavité utérine dont les parois sont dépressibles ; à ce moment, la matrice est comparable à une vessie incomplètement remplie. »

Aussi dans la cavité utérine se trouve un milieu liquide ayant deux sources bien distinctes : tout d'abord le reliquat des sécrétions péritonéales et tubaires et, d'autre part, les « sécrétions » utérines.

Sécrétions utérines.

Après la phase de desquamation :

Pendant la phase de régénération, du moins au début de celle-ci, les sécrétions utérines — sauf quelques cas particuliers et qui touchent au pathologique — n'existent pratiquement pas.

Mais à partir du dixième jour, la congestion des voies génitales et l'œdème du chorion nous expliquent l'existence d'une sérosité qui vient se déverser dans la cavité utérine, constituant le « lait utérin » des anciens auteurs.

Il nous a été donné d'observer dans la lumière des glandes dès cette époque un produit d'excrétion qu'il y aurait intérêt à bien préciser.

En période pré-ovulaire immédiate et d'ovulation, on trouve dans la lumière des glandes une substance non précisée que nous avons eu l'occasion de constater et telle que celle qui se voit nettement sur la figure n° 8 de Varangot (Horm. Gyn.).

Mais, au moment de l'ovulation, il existe déjà du glycogène dans l'endomètre, comme le rapporte Gueissaz en 1939 ou la biopsie fut faite dans douze cas le jour même d'une ovulation douloureuse typique ; dans tous les cas, l'endomètre contenait

déjà du glycogène, fines gouttelettes basales dans quelques rares cellules dans les douze premières heures. Une biopsie faite la veille de la crise ne montra pas de glycogène.

Mosquot, Moricard et Mazingarbe ont publié, en mai 1942, une observation d'ovulation douloureuse opérée sept heures après la crise ; sérosité sanguinolente, corps jaune hémorragique rompu, endomètre en état folliculinique intermédiaire avec charge en glycogène déjà abondante. Et Palmer rapporte également plusieurs cas de stérilités opérés à la date prévue de l'ovulation, et dit qu'en général un follicule fraîchement rompu, encore saignotant par l'orifice de rupture, correspondait un endomètre avec glycogène, sauf dans deux cas où il n'y en avait pas du tout.

Il y en a chez Macacus Rhenus (Bartheimez).

Chez une femme, dans un cas de follicule congestif au douzième jour du cycle, l'endomètre montrait déjà du glycogène.

Et posant la question de savoir si le glycogène peut apparaître avant l'ovulation, il ajoute que, au total, par les techniques courantes à la gomme-iodée, on trouverait souvent du glycogène le jour de l'ovulation, peut-être même avant que la rupture folliculaire se soit produite.

Ce qui n'est pas surprenant, car nous savons qu'un certain degré de sécrétion progestinique existe très probablement déjà un ou deux jours avant l'ovulation.

Glaire translucide.

Donc la preuve d'une sécrétion et d'un liquide utérin est faite. Disons cependant :

Que l'intérêt de l'étude de la sécrétion utérine est apparu à Sch. et D. qui, par leur technique de mesure, ont cherché à réaliser l'étude séparée de ces sécrétions et des sécrétions cervicales.

Champy nous apporte un élément en faveur de l'écoulement de ces sécrétions au niveau du col au moment de l'apparition de la glaire translucide.

Mais si, d'autre part, on peut affirmer qu'il y a écoulement de « lait utérin » au moment de l'orgasme (dans certains cas pathologiques on parle même de « véritable éjaculation »).

Nous devons apporter des éléments en faveur de l'intérêt que peut présenter notre proposition quand nous disons que l'étude de cette sécrétion est d'un intérêt majeur.

Nous venons de dire qu'au moment de l'orgasme il y a un écoulement plus ou moins brutal, plus ou moins important du liquide utérin. Est-ce à dire que l'orgasme est nécessaire : « ce qui compliquerait terriblement notre étude (?), non, car en période de pré-ovulation immédiate, ce liquide peut s'écouler assez simplement.

Par quel mécanisme ?

Contractions utérines, relâchement du tonus isthmique.

Etudions ces deux points :

TEST DE CONTRACTILITÉ DU MYOMÈTRE :

1° *Test à l'ocytocine*

En phase folliculinique : l'utérus se contracte sous l'action de l'ocytocine post-hypophysaire.

En phase lutéinique : l'utérus est réfractaire.

Technique : mesurer la pression intra-utérine — appareil à hystérosalpingographie — ballonnet rempli de liquide.

L'état réfractaire : commence 13 jours avant les règles ; cesse 24 à 48 heures avant.

C'est un test d'activité du corps jaune. La progestérone faisant disparaître la contractibilité utérine.

Critiques. — S. Reynolds (Physiology of uterus 1939).

D'après lui, les auteurs qui ont utilisé la même technique de Knaus ont eu les mêmes résultats.

Les auteurs qui ont utilisé des techniques différentes ont eu des résultats différents.

Or, pour déterminer la date de l'ovulation par le changement dans la réceptivité du myomètre à l'ocytocine, il y a deux conditions optimales à s'efforcer de réaliser dans les enregistrements utérins :

— La distention et la pression doivent être aussi proche de zéro que possible.

En pratique, Knaus, par chance ou à dessein, a établi quelles devaient être ces conditions.

2° *Travaux de Palmer*

En 1937, il étudie l'action de l'ocytocine sur les courbes d'insufflation tubaire kymographique et indique sont utilisation pour le diagnostic hormonal.

Une réponse faible en phase folliculaire signifie insuffisance folliculaire.

Une réceptivité persistante en phase lutéinique signifie absence ou insuffisance du corps jaune.

Technique : appareil de Riazi et ballonnet de 2 c.c.

Reynolds a signalé, sur la lapine, des modifications dans le comportement musculaire du type progestéronique déjà avant l'ovulation.

Bibliographie : thèse 1941 (M^me^ Medvedeff - Chaillet)
Soc. d'Endocrinologie 1946.

Il a également fait une étude des potentiels d'action du muscle utérin avec l'oscillographe cathodique, mais il n'en est encore qu'à la période d'essais.

Varangot, 1946, Février, Soc. de Gyn.

Influence opposée des ions H *et* OH :

Concernant les appareils autonomes, action sur le tonus utérin par Tiffeneau et D. Bronn.

Sur intestin de cobaye, lapin, chien en survie dans le liquide de Tyrode, les effets inhibiteurs de l'adrénaline sont renforcés lorsque pH ↘ (ions H ↗)

lorsque pH ↗ (ions H ↘) ils sont affaiblis.

Etude de l'influence des variations du pH *sur l'effet des poisons renforçateurs ou inhibiteurs utérins.*

Notamment : adrénaline, inhibiteur pour utérus de cobaye ; renforçateur pour utérus de lapin.

Adrénaline : 1° Utérus de cobaye : suppression et inversion des effets inhibiteurs de l'adrénaline par augmentation du nombre des ions OH ;

2° Utérus de lapine gravide. Renforcement des effets toniques de l'adrénaline par accroissement des ions OH.

Donc l'accroissement des ions OH. provoque dans les deux cas une action renforçatrice pour le muscle utérin.

Or, l'adrénaline est antagoniste de la folliculine et a une influence inhibitrice sur l'ovulation.

Adrénaline = insuline.

En conclusion, le pH utérin subit des fluctuations au cours du cycle œstral, elles sont sous l'influence des hormones ovariennes, et peuvent fournir l'explication des changements qui affectent parfois la motilité du myomètre, comme l'nversion de la réaction à l'adrénaline chez certaines femelles gestantes.

Relâchement du tonus isthmique :

Comparons les deux périodes du cycle où il doit exister une ouverture du canal cervical.

A la période de fécondabilité.

A la période de menstruation.

Quelles sont les preuves de cette ouverture :

A l'examen macroscopique courant :

On constate, lorsqu'on examine une femme au spéculum plusieurs fois au cours du même cycle, que, vers les milieu du cycle, en période de glaire filante, le col présente un orifice externe de dimensions plus grandes, et lorsque, au cours de nos recherches, nous avons cherché à mesurer, à l'aide de notre électrode, le pH des sécrétions utérines, nous avons constaté que la traversée du canal cervical était facile, alors que cet examen est pratiquement impossible dans la première partie du cycle, et plus encore après le seizième jour, car il est douloureux et l'on provoque très régulièrement un léger saignotement.

D'après les auteurs : Moricard, Seguy, etc..., du quatorzième au seizième jour le col est entr'ouvert.

Une autre preuve de la perméabilité de l'isthme à ces périodes est donnée par l'étude tonométrique.

(M. A. Liesse, Congrès Gyn. Lyon 1946.)

Le sphincter de l'isthme de l'utérus humain possède un tonus propre.

Ce tonus, mesuré par l'insufflation de gaz à débit constant avec une sonde intra-utérine n'obstruant pas le col, présente des variations régulières au cours du cycle menstruel chez la femme normale. Les chiffres moyens sont:

28 mmg hg pendant les règles;

40 mmg hg pendant la phase folliculine, 8e-12e jour;

30 mmg hg pendant le moment présumé de l'ovulation, 13e-16e jour;

55 mmg hg pendant la phase lutéinique, 20e-24e jour.

Deux femmes ayant des menstrutions alutéales ne présentent pas de modifications de tonus au cours du cycle.

Guillon également a constaté cette ouverture du col entre le quatorzième et le seizième jour, disant que la glaire présente à cette époque son maximum d'abondance de fluidité et de filance et, d'autre part, il signale qu'il est fréquent de voir réapparaître dans les deux jours qui précèdent l'installation des règles une petite glaire transparente et filante qui persistera avec quelques filets de sang au début des règles.

Chez le nouveau-né :

Au cours de la crise « génitale du nouveau-né » de Courrier, à la naissance, on voit sortir du museau de tanche, légèrement ouvert, un ou plusieurs bouchons muqueux. Rapidement, la sécrétion muqueuse se tarit et l'orifice externe du col se referme.

Cette activité proliféatrice et sécrétoire de l'épithélium cervical du nouveau-né dans la première semaine de sa vie contraste de façon étonnante avec le calme et l'indifférence des images chez l'enfant plus âgé.

Ne pouvons-nous déduire que ce phénomène est en relation avec la richesse en hormones du sang du nouveau-né?

Dans certains cas les manifestations génitales chez la fillette nouveau-née, ne pourraient-elles s'interpréter comme la terminaison normale d'un cycle avec maturation folliculaire?

Après la fécondation, le tonus isthmique est maximum jusqu'au terme (normalement), et dans le canal cervical s'agglutinent les sécrétions muqueuses, et ainsi se constitue une barrière mécanique et physico-chimique.

Lorsque Mlle Marcille rapporte quelques observations de sécrétion cervicale relativement abondante au cours de grossesse ectopique, nous pensons qu'il s'agit de sécrétions utérines qui ont

pu s'évacuer — d'ailleurs différentes des sécrétions de la période d'ovulation — et non des sécrétions cervicales dont nous savons qu'en période lutéinique elles ne peuvent être abondantes.

Palmer a rapporté deux cas de grossesses normales avec glaire filante et spermatozoïdes mobiles, la gestation s'étant poursuivie du reste sans incidents. Ces faits sont explicables par notre théorie.

CONCLUSIONS

Ainsi donc les sécrétions contenues dans la cavité utérine et dont l'origine, à notre avis, est surtout dans l'œdème généralisé à la période d'ovulation des voies génitales, subissent des variations physico-chimiques (sans doute liées à la sécrétion glandulaire). Les variations physico-chimiques sont intimement liées à la contractibilité du myomètre et du « sphincter » isthmique. De telle sorte que, en période de pré-ovulation, existe la contractilité utérine, un certain degré de relâchement du tonus isthmique, ces deux facteurs favorisant la réalisation du pont liquide utéro-cervical qu'emprunteront les spermatozoïdes. Dès après l'ovulation et la formation du corps jaune, la contractilité utérine disparaît, le tonus isthmique coupe la communication cervico-corporéale.

Après avoir étudié le cadre de la fécondation, étudions-en les acteurs.

Théorie personnelle sur le problème de la fécondation

L'étude de cette question nous amène à étudier le problème de :

— l'ovulation ;
— de la migration de l'ovule jusqu'au 1/3 externe de la trompe ;
— de la migration des spermatozoïdes de l'orifice cervical au point où a lieu la rencontre des gamètes ;
— de l'acheminement de l'œuf jusqu'à son point d'implantation endométrial.

L'OVULATION

La maturation des ovocites I nécessite un temps bien déterminé pour chaque espèce avec une variation très faible pour les individus et fonction du terrain et non de la cellule.

Cette maturation se fait par libération de la « potentialité folliculaire » que, jusqu'à nouvel ordre, nous rapporterons à un déclenchement d'origine hypophysaire (prolan A). Elle a lieu en milieu folliculinique — atmosphère du liquor folliculi — entretenu par les sécrétions thécales au travers de la granulosa et par l'apport probable et constant d'hormones anté-hypophysaire (expérience de Moricard) ; soit par l'action directe de la substance gonadotrope sur l'ovule, mais il nous paraît plus vraisemblable de dire que cette action se manifeste sur les cellules de la granulosa et en entraîne une modification préparatoire à la progestinisation.

Au bout d'une dizaine de jours, le protoplasme a acquis sa richesse et le noyau son plein développement. Apparaît alors la cinèse réductionnelle qui donnera naissance au premier globule polaire qui va être expulsé.

Nous donnons à ce fait une grande importance, et nous considérons qu'il va entraîner des phénomènes chimico-physiques majeurs et, dès cet instant, la « potentialité » de l'ovocite est profondément modifiée et va entraîner d'abord en surface, puis de proche en proche, par un mécanisme que nous ne pouvons

définir (changement de signe ?), peut-être la levée d'une inhibition, puisque cette lutéinisation se poursuit après la ponte ovulaire ; la transformation de cellules : d'abord du cumulus proligère, puis de la granulosa en cellules progestatives.

Nous insisterons sur un point, que le déclenchement de la formation du corps progestatif est d'origine locale et non générale ; ceci nous amène peut-être à mieux comprendre la fonction progestative du placenta.

Ces transformation physico-chimiques à l'intérieur du follicule pourront peut-être nous donner une explication de l'éclatement folliculaire qui est l'irruption hors du follicule de l'ovocite éprouvant une répulsion vis-à-vis du milieu ambiant néoformé — répulsion physique —. Nous expliquant ainsi que très rapidement se détachent les assises du cumulus proligère et du coagulum qui l'entourent encore parfois à sa sortie.

La paroi folliculaire est peut-être lésée par une désagrégation qui survient à ce niveau, comme elle se produira en regard de l'œuf au niveau de la muqueuse utérine et liée à un phénomène physico-chimique. Mais, alors que l'œuf est attiré vers l'endomètre profond, l'ovule est repoussée par son berceau progestinique.

Voici donc cet ovocite lâché dans la fossette ovarienne et attiré vers le milieu salpingien, l'ovule continue son développement et va émettre son deuxième globule polaire par une cinèse équationnelle ; et à partir de ce moment il est fécondable.

MIGRATION DES SPERMATOZOIDES

Les spermatozoïdes, comme nous l'avons déjà vu, ont pu pénétrer la glaire utérine que nous avons déjà suffisamment étudiée, et nous devons envisager le mécanisme de leur migration jusqu'au niveau du 1/3 externe de la trompe.

Ils vont parcourir une filière contenant un liquide dont la composition chimique nous paraît comme devant être constante et ne pas leur être nocive.

On peut expliquer leur migration par un simple phénomène de rhéotactisme. Ils remontent à contre-courant la sérosité péritonéo-salpingo-utérine. Nous pensons toutefois que la charge micellienne joue un rôle dans leur progression, car les grains doivent être dans ce liquide beaucoup plus nombreux au niveau de la région isthmique.

Nous pensons également que pour le franchissement du col un phénomène physique joue également ; il s'agit de l'apparition possible à ce niveau d'une force électromotrice d'écoulement renforcée par la différence des caractéristiques physiques de la sécrétion utérine fluide et de la sécrétion cervicale muqueuse. Au niveau du corps utérin ne joue que la force électromotrice d'écoulement ainsi qu'au niveau de la trompe.

Nos mesures nous ont montré une différence de potentiel de l'ordre de 50 millivolts entre le canal cervical (parois muqueuses) et la cavité utérine (sécrétions).

LA FÉCONDATION

Les spermatozoïdes vont s'échelonner dans les voies génitales, en particulier dans la trompe et même dans la cavité péritonéale (bourse ovarienne).

Dès que l'ovocite 2 a émis son deuxième globule polaire (1), un spermatozoïde peut pénétrer la membrane ovulaire ; au pôle opposé à celui d'émission du globule polaire, l'un des pôles pourrait être considéré comme expulsif et l'autre comme pôle attractif. Ces caractéristiques étant foncion de l'orientation moléculaire dans l'ovule.

La fécondation entraîne une floculation des couches ovulaires périphériques.

Nous n'insisterons pas sur le développement intrinsèque de l'œuf.

Celui-ci ne possédant pas de motilité propre ; nous devons considérer que son déplacement est la conséquence des lois physiques qui régissent le comportement de la grosse particule protidique qu'il constitue, contenue dans un milieu colloïdal, entre des parois physiquement actives.

NIDATION

Dès l'arrivée de l'œuf dans la cavité utérine, se pose le problème de l'implantation.

La cavité utérine doit être close au niveau de son orifice cervical, et la contractivité du myomètre en voie de disparition (action de la progestérone). Le milieu liquidien devient immobile. La transformation de l'endomètre s'est produite et il est à ce moment riche en glycogène, mais l'importance de cette richesse n'est pas la même en tous les points, elle est particulièrement marquée au niveau des cornes. Nous pensons qu'elle exerce sur l'œuf un pouvoir attractif et nous croyons voir là, l'explication de la nidation habituelle au niveau des cornes ou du moins de la partie fundique de l'utérus. Avec possibilité cependant d'insertion plus basse en cas de :

1° Défectuosité locale de la muqueuse liée, soit :

— à un dysfonctionnement local de l'appareil endométral (charge glycogénique) ;

— soit à une infection ;

1. Les auteurs classiques ne sont pas d'accord sur le moment de l'émission du 2e globule polaire.

— soit à une malformation (tumeur sous-jacente provoquant des troubles au niveau de la muqueuse).

2° Dans le cas où l'œuf est entraîné vers le col par un courant liquidien s'écoulant au niveau de cet orifice non oblitéré :

— soit pour une raison locale ;

— soit par une action insuffisante de la progestérone.

3° Ou sous l'action de concentrations utérines dues à une cause générale, excitation locale, contractivité résiduelle en cas d'insuffisance progestinique.

CONCLUSION

Le but de ce travail est essentiellement d'apporter notre contribution à l'étude du problème de la fécondation et d'essayer de réduire encore le domaine des stérilités « inexpliquées ».

Dans la première partie, nous avons envisagé rapidement l'état de nos connaissances en ce qui concerne l'histologie, l'étude cyto-bactériologique et physico-chimique des sécrétions des voies génitales.

Au niveau du vagin et du col, les résultats des travaux des différents auteurs ne sont pas toujours concordants : cela vient peut-être de la grande complexité de la composition des sécrétions vaginales et de ce que, au niveau du col, on groupe, sous l'appellation de glaire cervicale, tout ce qui apparaît au niveau de l'orifice cervical, et qui comprend, outre les sécrétions glandulaires du col, toutes les séro-mucosités dont l'origine est plus haut dans la filière génitale.

Nous insistons encore sur le fait que l'étude des *sécrétions cervicales* doit se faire particulièrement en dehors de la période dite « d'ovulation », car normalement, jusqu'au dixième jour du cycle et du seizième au vingt-sixième jours, l'obturation isthmique isole l'endo-col, et établit une barrière contre l'issue des sécrétions utéro-tubaires. Du dixième au seizième jours du cycle, au niveau du col on pourra étudier, sur les parois de l'endo-col, la sécrétion — peut-être modifiée — des glandes cervicales, et dans la lumière du canal, la sérosité d'origine tubo-ovarienne qui constitue le pont qu'utiliseront les spermatozoïdes dans leur ascension vers l'ovule.

Dans la deuxième partie, devant la diversité des résultats obtenus par les auteurs, la méthode électrométrique de mesure du pH et du rH que nous proposons constitue un instrument utile et sûr pour l'étude des sérosités et des sécrétions génitales aux différents étages de la filière et aux différentes périodes du cycle.

Les résultats que nous ne pouvons encore communiquer, car nous ne considérons pas notre expérimentation comme suffisante, feront mieux comprendre l'intérêt de la connaissance des facteurs physico-chimiques pH et rH dont les variations de faible amplitude ont pourtant une importance capitale dans le mécanisme de la migration des spermatozoïdes et de la nidation ; de même, l'importance de leur mesure est évidente dans l'étude du fonctionnement cyto-hormonal des récepteurs génitaux.

Notre interprétation de la réceptivité par les plaques sensitivo-hormono-génitales en sera facilitée et beaucoup plus accessible.

Le Président :
J. DUCUING

Vu :
Le Doyen,
J. CALVET

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 17 juin 1947.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
P. DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

N.-B. — *Les difficultés matérielles nous obligent à ne rapporter que les titres des ouvrages les plus importants comportant, par ailleurs, des notices bibliographiques très complètes.*

Cl. Béclère : *Diagnostic hormonal et traitements hormonaux en gynécologie* (Masson, 1946).

G. Chappaz : *Hormones sexuelles et biologie du vagin* (Vigot, 1946).

R. Courrier : *Endocrinologie de la gestation* (Masson, 1945).

G. Dubreuil : *Embryologie humaine* (2 édit. — Vigot, 1941).

G. Dubreuil : *Les trompes de fallope chez la femme* (Vigot, 1946).

J. Ducuing : *Le fibro-myome utérin* (Masson, 1946).

F. Moricard : *Hormonologie sexuelle humaine* (Masson, 1943).

H. Simonnet et Robey : *Le corps jaune* (Masson, 1939).

Varangot : *Hormonothérapie gynécologique* (Masson 1942).

Wallet : *L'Hyperfolliculinie* (Masson, 1946).

Rapports du 10e congrès français de gynécologie de Lyon (mai 1946).

H. Jörgensen : *Théorie, mesures et applications du* pH (Paris, Dunod, 1938).

M. Huybrechts : *Le* pH *et sa mesure. Les potentiels d'oxydoréduction le* H (Masson, 1947).

W. Mansfield Clark : *The determination of Hydrogen Ions* (3e éd. Londres, Baillère, Tindall and Cox, 1928).

R. Wurmser : *Oxydations et réductions* (Paris, Les Presses Universitaires de France, 1930).

A. Dognon : *Précis de physico-chimie biologique et médicale* Masson, 1929).

F. Vlès : *Précis de chimie-physique* (Vigot, 1929).

IMPRIMERIE
RÉGIONALE
59, Rue Bayard
TOULOUSE